EXCHANGE

BIOLOGY
LIBRARY
G

EXCHANGE
APR 7 1920

UNIV. OF
CALIFORNIA

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISERLICHEN UNIVERSITÄT KYUSHU.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND V.
HEFT I.
1919.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

UNIV. OF
CALIFORNIA

UNIV. OF CALIFORNIA

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISERLICHEN UNIVERSITÄT KYUSHU.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND V.
HEFT I.
1919.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

R97
K95
v. 5-6

BIOLOGY
LIBRARY
G

EXCHANGE

INHALT

Band V. Heft I.

On Blastomycotic Meningitis.
By Nobukichi Watanabe, M.D. 1

Ueber den Wert der pathologischen Veränderungen der Leber als Aetiologie der Magen- und Darmgeschwüre.
Von Dr. Tokumatsu Iwasaki, Assistenten der Klinik. . 17

Ueber das Vorkommen der harmlosen Tetragenaamoeba, einer neuen Amoebenart. Mitteilung I.
Von Dr. Sōhei Shimura, Assistenten der Klinik. . . . 27

Ueber die Encystierung der Dysenterieamöben in vitro.
Von Dr. Kazuyoshi Yoshida, Assistenten der Klinik. . 49

On Blastomycotic Meningitis*

By

Nobukichi Watanabe, M.D.

(From the II Medical Clinic of the Kyushu Imperial University at Fukuoka. Director: Prof. Takeya, M.D.)

Contents.

1. Introduction
2. Literature
3. The Author's Case
4. Pathological Report
   a. Macroscopical
   b. Microscopical
5. Characters of the Blastomyces
   a. Morphological
   b. Physiological
6. Inoculation of Animals
7. Pathogenecity of Blastomycetes
8. Mode of the Infection

1. Introduction.

There are many reports of the diseases caused by the blastomycetes, but the literature of the blastomycotic infection on the central nervous system is very rare.

---

* The case is briefly reported in the X Japanese Congress of Internal Medicine 1913 (the Transactions p. 396 1913) and in the Fukuoka Ikadaigaku Zasshi Vol. VIII. p. 470, June 1915.

611818

I found only two reports; the one is the case of Hansemann which was recognized by the necropsy, and the other is that of Türk which was diagnosed clinically as a blastomycotic infection. I observed in April 1912, a case of blastomycotic cerebrospinal meningitis in which numerous blastomycetes were discovered in the spinal fluid and purely cultivated. By necropsy they were found in the lateral ventricles, the meninges and in the other organs.

Now I beg here to report (in detail) the clinical observations and the results of the histological, bacteriological researches and experimental studies on animals.

2. Literature.

Blastomycetes were discovered frequently in the foci, but many of them were in the open focus such as superficial inflammatory tissues and ulcers. Therefore, it is well to regard that as secondary accidents. And it is very rarely discovered, the primary genuine blastomycotic diseases with local malady and alteration of the tissues. The case of Busse is the first report concerning the blastomycosis of mankind, and it is famous as the case at Greifswald. The reports of Curtis, Hudelo, Harter, Corselli and Blanchard are the infection of the lymphatic glands or viscera. Recently many cases of blastomycotic infection are reported by American authors (A. W. Wade and G. E. Bel).

In Japan, however, there is no report with regard to the blastomycotic diseases of mankind.* So I will quote here briefly about the two cases of the infection on the central nervous system which I can search out.

1. The case of Hansemann.

A laborer, eighteen years old, entered the hospital with a diagnosis of phthisis pulmonum. Tubercle bacilli were found in the sputum. The patient looks listless. Knee-jerks

* Since this was written, K. Gotō afforded a report about a case of blastomycotic meningitis of a sixty one years old man (in the "Mitteilungen der medizinischen Fakultät der Kaiserlichen Universität zu Tokyo, Bd. XV. Heft. I. 1915). About 7 months he complained of headache, tinnitus, diplopy, hypesthesia of the right trigeminusarea, pain at the right leg, right abducensparesis and atrophia of the tongue at the right half, but no fever; before the termination symptoms of meningitis and moderate fever. The round blastomyces, cultivated from the spinal fluid and meninges, resembles much that of authors. The mode of the infection is entirely obscure.

absent. Paralysis of muscles of the eyes, nystagmus and choked optic disk were remarkable. The left pupil larger than the right. In the spinal fluid obtained by lumbar punctures (all three times) were noticed a few leucocytes and a great number of peculiar small round organisms. But the clinical diagnosis of meningitis tuberculosa was settled with the marked symptoms of pulmonary phthisis. How many days the whole course took, is not recorded. In the necropsy there were found more than sixty encysted tumours of hemp-seed size, which rose up from the cortical substance throughout the surface of the brain; other organs intact. These tumours were also found within the brain, especially in the lateral ventricles on the corpus striatum and thalamus opticus very numerous cystes-mass stuffed, and they seem to be a myxoma, poor in cell. These special bodies were cultivated on various medium, but no vegetation. Microscopically all cysts consist of group of blastomycetes and the surrounding tissues showed no inflammatory reaction. Many blastomycetes invaded the giant cells.

2. The case of Türk.

A maid, forty three years of age, who complained of cough and expectoration last year, one morning got suddenly the meningeal features. At first appeared the facial paralysis, but later on it diminished. Except the symptoms of pulmonary phthisis, and cerebral meningitis, it showed no important variety worth mentioning. The whole course was about 1 1/2 months with moderate remittent fever. The sensorium was disturbed laterly. Bacillus tuberculosis was not found in the spinal fluid of four punctures. The liquor was slightly clouded, and in that of the second time, one marked a great number of particular round organisms. These organisms were cultivated from the last puncture. It was confirmed that only the meninges was invaded by the blastomycetes, and the brain substance was intact. The alteration of the meninges was nearly alike that of the case of the author. But the cultivated blastomycetes differs from that of the author; its form is elliptical or oval and small as the red blood cell (length 3–8 μ; breadth 2·6 μ). Further the chronic tuberculous foci were found in the lungs and lymphatic glands.

3. The Author's Case.

The History:

Miss T. M. was admitted to the Second Medical Clinic of the University Hospital in Fukuoka on April 11, 1912, with the clinical diagnosis of meningitis, by an attending physician. She was a single daughter of an officer, native of Fukuoka. There is no history of tuberculosis in the family. Her parents are alive and well. She was well raised, has had only enteritis follicularis in her fifth year and since, never had disease of the skin or lymphatic glands. Menstruation regular.

Her present illness began about two months before her admission. One evening she was taken with a mild headache, anorexie and fever which rose to 39°C. without a chill or shiver. These complaints got well by the treatment, but the weakness remained and her temperature rose daily in the evening to 37.8°C or more. At last, from the middle of March, she was confined in bed, suffering almost all the time from weakness and fever. She began to vomit from March 5 and it became worse gradually, so that she was unable to retain any kind of food; even liquor was rejected, and it ceased from the last week, but the nausea persisted. The headache was violent at the onset and

aggravated from May 25. At first, it was localized upon the frontal bone, then spread over both temples, at last to the occipital region. She had pain at the interscapular region from the biginning, but it did not increase. Tinnitus aurium was on the left side at first, then spread to the right side and it got much worse. On April 7, her parents found that liquor ran out from her nose. It continued until her admission. This illness comes out when she sits. Three days ago she showed the disturbance of sensation on the top of the fingers, but it did not get worse. Her sleeping was disturbed from the end of May, and at times she suffered from nightmare. Ten days ago she began talking in delirium and it became gradually severe. The dulling of consciousness or agitation never happens.

Present status (April 12)

Slightly built with a middle frame, somewhat poorly nourished. She likes to lie on her side, when she lies on her back she suffered from fatigue of the whole body and pain of neck and in the lumbar region. The complexion is pale, the cheeks flushed. The countenance is not brilliant and looks painful. The tongue is dry, coated with thin white fur. The skin is dry and its elasticity rather decreased. There is no oedema, spots, ulcer, nor scars. The swollen lymphatic gland is felt no where. The temperature 37.8°C., pulse one hundred per minute full, somewhat feeble but regular.

The respiratory system: The thorax is long, flat and narrow and presents marked supra- and infraclavicular fossae on both sides. Respiration 24, costal type, regular and its excursion is sufficiently smooth. The lower border of the lung lies at the 5th intercostal space in the right mammillary line. The resonance is dull anteriorly on both supra-, on the right infraclavicular region, and posteriorly on the upper areas of both spina scapulae. The breath sounds on these areas show harsh inspiratory sounds, intense and prolonged expiration sounds. There is no râle or friction; pectoral fremitus and bronchophony normal. Cough and sputum negative.

The circulatory system: A slight cyanosis is noted in the lips, in the lobes of ears and in the finger-nails. The heart, vessels and pulse are intact, save the second pulmonic sound is a little accentuated.

The digestion organs: The mouth and tonsils normal, the pharynx and soft palate cause no reflex movements by touching it. The abdomen neither arched nor resistant. The liver is felt three figers broad under the costal arch; its surface is smooth, and moderately painful by palpation. The spleen can not be felt. Both kidneys palpable and thereby slightly painful. The stomach normal.

The nervous system: The skull is formed normally; the posterior regions of both mastoid processes are painful by pressure and palpation. The spontaneous headache localized on the forehead, both temples and occipital regions and that it is almost continuously in a high degree. Otorrhoea negative. The face symmetrical; eyes quiet; pupils equal, medium broad, good and quickly reacted to light and to accommodation. The movements of bulbus oculi normal.

The mouth: Position and movements of pharyngeal-wall, uvulae and soft palate arc are normal, but no gagging movements on touching them.

The neck: The motilities of the head are restricted with marked stiffness of the neck to all directions, from the pain. The motilities of the extremities are normal, without spasms or musclepain.

The sensation: Hypesthesia is demonstrated only in the finger-tops, elsewhere

negative. The vertebra is generally stiff and at the thoracic vertebrae distinctly posterorly curved, accompanying the lumbar pain. The bladder and rectum are not affected. The voice is a trifle nasal, but not hoarse.

Reflex: The posterior pharyngeal, abdominal; patella, Achilles, triceps and biceps tendon reflexes are absent. Babinski's and Oppenheim's signs negative.

Urine contained a trace of albumin, free from sugar. Diazoreaction negative. Faeces showed nothing particular.

Fundus oculi: The findings at the Ophthalmelogic Institute are noted as follows:

"The views of both sides are equal. The nipples swollen and radially turbid; the borders are obscure. The veins are swollen and tortuous."

The Course:

April 12.

I performed the lumbar-puncture for purpose of the diagnosis and therapy. The findings of it are noted.

The pressure 600 mm (fluid column) to 75 mm.

The punctured quantity 38 ccm. The reaction neutral.

The Specific gravity 1008. Albumin 2.8% (by Tsuchiya's method)

The fluid seems slightly brown and minutely clouded by shaking.

The corpuscular elements 1800 in 1 cmm. No erythrocyte contained.

The Nonne-Apelt's reaction ††.

Microscopically: The corpuscular elements consisted of many lymphocytes and of more numerous giant mononuclear cells and some of which contains two or three yellowish brilliant peculiar globules with a thick wall. Many of them lie free in the fluid singly or two or three in groups. These peculiar globules have attracted extremely our interest. Tubercle bacilli are carefully sought for, but not found.

April 13.

After the lumbar puncture the headache ceased. Retention of urine and Kernig's phenomenon appeared. About 9 p.m. the dullness came on suddenly and she got restless but had neither delirium nor cry. After one hour the sensorium returned again clear.

April 14.

She complained of weakness of vision. Second lumbar puncture performed.

The pressure over 600 mm.—115 mm. The punctured quantity 40 ccm. The specific gravity 1007. The albumin 2.5%. NaCl-quantity 0.69%. The corpuscular elements 1900 in 1 cmm. Nonne-Apelt's reaction†††. Tubercle bacilli negative. Peculiar globules are numerous.

April 16.

Headache violent. Weakness of vision aggravated. The third puncture performed.

The pressure over 600 mm.—80 mm. The quantity 35 ccm. The character of the fluid is like that of the previous one. Tubercle bacilli negative.

April 17.

The vision decreased gradually and today she can hardly discriminate light from darkness. The movements of the bulbi normal.

April 19.

She has had delirium and nightmare. The fourth puncture performed.

The pressure over 600 mm.—85 mm. The quantity 25 ccm. The character of the fluid is like that of the previous one. Tubercle bacilli negative.

April 23.

The sensorium is involved and she became restless. The ratention of urine ceased. The fifth pucture performed.

The pressure 500 mm.—100 mm. The quantity 23 ccm. Albumin 1.5%. The specific gravity 1008. Nonne-Apelt + +. The corpuscular elements 390 in 1 cmm.

In the liquor this day I discovered especially numerous chains of globules and thought it would be a sort of yeast. The peculiar globules were always numerous from the beginning and it must be undoubtedly no accidental mixtures.

April 24.

The sensorium became clear, but at times became dull. She can not discern the time and place. The headache is relieved and the neckpain diminished. The left pupil larger than the right. The reaction good. Kernig's sign evident.

April 25.

The pupillary reaction to light is slow. The tongue is dry and covered with the white fur. The harsh breath sound and moist râles are noted at both lower areas of the back. Cough and sputum negative.

April 27.

The headache has ceased entirely for two days. No nightmare, the delirium is diminished. It seems that she has really hypesthesia of the trunk and the legs, and that the muscular pain by pressure is increased also at that place. The neck-pain seems not to be so violent, but the stiftness at the neck and lumbar region is of high degree. The scattered moist râles are noted on both apices. The sixth lumbar puncture:

The pressure 360 mm.—80 mm. The quantity 17 ccm. The character of the fluid ditto.

I have tried to cultivate the meningococcidium with the liquor, for I note that the clinical features widely differ from the usual tuberculous meningitis.

April 29.

The sensorium clear. Cough occurs, but is not so violent. The expectoration negative. The scattered dry râles are heard all over the back.

April 30.

The cough is severe and painful. The expectoration negative. Plentiful dry râles all over the thorax. She felt without the headache and the neckpain. The seventh lumbar puncture:

The pressure 400 mm.—80 mm. The quantity 30 ccm. The liquor is clear.

I have injected intraperitoneally 6 ccm. of the liquor in a guinea-pig and some centrifugated sediment into the cranial cavity of the guinea-pig. Many small colonies have grown on the surface of the ascites agar slant, which were inoculated on April 27 from the liquor sediment. The colonies are round and very prominent, its surface and border are smooth, shining yellowish white. By microscopical examination of a hanging-drop of it, I found that these colonies consisted of splendent, small lymphocyte sized elements of round or elliptical forms. It has no nucleus, but contains numerous unequal sized granulae. The two or three globules frequently cling together and form a chain. Thus it seems equal to the globules found in the spinal fluid and I thought it must be a sort of saccharomycetes. And I consulted with Prof. Miyairi at the Hygiene

nstitute about this culture and the fresh punctured spinal fluid. He was much interested, and after careful microscopical examination, pronounced it, blastomycetes.

May 2.

Pupils equal in size, light reaction remarkably slow. Nasal sound increased. Kernig's sign grown more marked.

May 4.

All symptoms are aggravated; the sensorium became dull. The eighth lumbar puncture:

The pressure 660 mm.—100 mm. The quantity 25 ccm. The liquor is clear, the blastomycetes are plentifully demonstrated. I asked Prof. Miyairi again to examine the liquor.

May 6.

The ninth lumbar puncture:

The pressure 260 mm.—70 mm. The quantity 20 ccm. The character of the liquor ditto.

The sensorium of the patient does not return again and the emaciation increases by degrees. She died on May 9th. The urine contained a trace of albumin, but was free from sugar and blastomycetes.

The whole course was about a hundred days, accompanying remittent fever of high degree, maximum 41.2°C.

4. Pathological Report.

a. Macroscopical.

On May 9th the necropsy was performed by Assistant Prof. Tamura and the pathological diagnosis were:

1) Tuberculosis chronica glandularum lymphaticarum mesaraicarum et peribronchialium.
2) Ulcera intestini.
3) Tuberculosis chronica pulmonum.
4) pneumonia caseosa.
5) Tuberculosis miliaris pulmonum, lienis, renalis et hepatis.
6) Meningitis cerebrospinalis (tuberculosa?)

The description so far as the central nervous system is concerned is abstracted as follows:

The leptomeninges were intensely congested and turbid all over the brain and spinal cord. Only at the base, near the optic chiasm, there were two pieces of hairpin-head size, gray white nodes. The microscopical examination of the one showed that it consisted entirely of blastomycetes. The sections at the brain and the spinal cord present microscopically no essential alterations worth mentioning.

b. Microscopical.

By examining the numerous sections at the various parts of the brain, spinal cord, chorioid plexus, tonsils, kidneys, liver, lungs, pancreas, intestine (ulcerous part) and mesenteric glands, I found the invaded blastomycetes only in the pia mater, tonsils and kidneys. At first as I did not know the proper staining, I made various trials and at last succeeded only by the Gram-Weigert's method and by Bismark-brown-lightgreen staining. The fuchsin-lightgreen method gives very beautiful accurate figures, but it does not keep its colour more than ten minutes. I like to use the fuchsin instead of gentianviolet or crystal-violet by Gram-Weigert's method. By such treatment the nuclei take the dye of hematoxylin and the blastomycetes the red. I have applied the various staining methods which were recommended by many authors, but obtained no definite results in my cases.

Here I will note the microscopical findings.

The brain: A few invaded blastomycetes are observed along the vessels in various peripheral parts of the brain, but the surrounding tissues presents no inflammatory reactions. Nowhere else can be found the blastomycetes in the parenchyma of the cerebrum and cerebellum. The tubercle bacillus also negative, the walls of the lateral ventricles do not show any change.

The chorioid plexus: There is no inflammatory sign or blastomyces invasion at all.

The spinal cord: By the necropsy a slight mollification is noted at the place three centimeter lower than the cervical-enlargement, but it presents no special change by microscopical examination, a few blastomycetes are found in the periphery of the spinal parenphyma, but no reactive change.

The lepto-meninges: It presents congestion, turbidness and thickening all over the spinal cord and the brain, and it is filled with endothelial cells of various sizes; most of which contains blastomycetes of various sizes (the size of blastomycetes varies from 5 μ to 15 μ and sometimes there are many blastomycetes scattered outside of the cells. The number of them is indefinite, but there are counted generally two or three, occasionally ten and more. Then the nuclei are displaced at the periphery of that cell. The form of such giant cells is not always round or elliptical, and they contain numerous nuclei and many blastomycetes. In some giant cells the nuclei are arranged in a row at the periphery of it. It is described in the Türk's case that the congestion and the invasion of blastomycetes were greater in the pia mater than in the outer arachnoid stratum, but in my case I can not state positively which stratum is affected more, since the figures vary with the sections.

The tonsils: No hypertrophia or congestion are recognized. In some sections a

few blastomycetes can be found in the parenphymatous tissues and the focus presents some necrosis on the bad staining, but no reactive changes.

The kidneys: The findings are equal on both sides. A few blastomycocetes are found in the tubuli uriniferi and in the glomeruli; here is also no reactive change.

The lungs: The tubercular changes are very noticeable and the tubercle bacilli are found, but no blastomyces.

The blastomycetes are not found in the mesenteric glands, in the spleen nor in the ulcerous parts of intestine.

5. Characters of the Blastomyces.

a. Morphological Character

They differ slightly from each other according to the medium (the spinal fluid, the tissues or the culture media) in which the blastomycetes are found. The shape is mostly round and a few oval. The blastomycetes in the liquor spinalis, as well as those in the nutrient media, lie separately, but sometimes they form short chains and do not produce mycelia.

The size: The organisms in the liquor spinalis measure from 5 μ to 8 μ and those in the culture-media are from 3 μ to 9 μ according to the hours of incubation. There are many giant blastomycetes found in the tissues, and it is not rare to encounter the blastomycetes of size 15 μ in the meninges of the medulla oblongata.

The colour: It has a yellowish tint and strongly refracts the light. The lustre and the tint vary according to the size and the number of the glanulae. The organisms of the old culture takes up the grayish yellow tint.

The cell-membrane: The membrane of the blastomyces in the very young culture media is comparatively thin and strongly refracts the light, but has no special colour. The old one has a thick membrane of slight brown tint. The membrane is very resistant against various chemical agents. Therefore, on microscopical examination I have immersed the sections in 10% antiformin or 15% caustic potash or 10% acetic acid solutions, then the membrane retains its structure and glistering appearance while the surrounding tissuecells are destroyed. I think then the resembrance of the staining of the blastomyces tot hat of the tubercle bacillus is due to such character of the menbrane.

The nucleus and the glanula: All cells of very young culture are homogeneous as an oil-drop and the granulae are demonstrable

in the majority of blastomycetes incubated for twenty-four hours, but the time when they appear is not accurately averable. About 5 μ sized cells cultivated on the glucose-agar-slant almost contain the scanty granulae. The granulae are of various sizes, the small one makes the brisk molecular motions. Some of the granulae of a cell may be stained with osmium acid or with sudan III and will take up vitally the tint of methylene- blue or brillant-green, but their morphological differences are obscure. The existence of the nucleus is not certain, since the staining of the cultivated blastomyces is generally very difficult. The cellulose reaction with iodine and sulphuric acid is negative. Large vacuoles are occasionally observed in some cells. The nuclei and the granulae of the blastomycetes in the spinal-fluid can also be stained nicely. The blastomycetes in the tissues rarely form the chain. With the Gram-Weigert's method the large blastomycetes stained is intensified only at the periphery without distinguishing the nuclei and granulae, while the small one is entirely stained deeply and looks sometimes as a lozenge or a sickle shape. When a section is stained at first in Bismark-brown and then in 1% absolute alcoholic solution of light-green, the blastomycetes seem yellow-brown and the other tissues green. In thus managed preparation, the cell membrane has many yellow filaments radiating out of its surface and some membranes themselves have such filaments.

b. Physiological Character.

It grows almost on any nutrient media but it likes the media containing sugar of neutral or even slight acid reaction.

1. Slight acid 2% glucose-agar slant inoculation. The growth is very rapid and luxuriant on this medium. After eighteen hours incubation the small round colonies are visible on the surface. It looks opaque, of a yellow tint by falling light and slightly opaque, of a blue tint by transit light. After twenty-four or thirty-six hours incubation, the colony grows to the size of 0.5 cm. diameter and it is moderately raised from the surface and appears sharply round yellowish- opaque, brilliant and smooth; in the following incubation, the colonies gradually grow, after three weeks, over the whole surface of the slant, conflating with one another. It never climbs the wall of the tube. The surface is smooth, moist

and has a brilliant yellowish white colour and its stratum is pretty thick. The area near the tube wall presents a dull lustre and thinner stratum. The water of condensation persists clear with viscid sediment of blastomycetes at the bottom. The three months old culture, losing its lustre, became dull, dirt-brown and more viscid.

2. Slight alkaline grape-sugar agar slant inoculation. It does not grow rapidly on this medium. The character of the colonies is similar to that of the acid medium.

3. The grape-sugar stab inoculation. The growth is very insufficient in the acid, neutral and alkaline media. It produces no gas.

4. The ascites agar slant inoculation. The growth is very slow. The colonies rising from the surface of the medium are intensified and are not confluent with others; the lustre is weak.

5. The agar-agar slant inoculation. It grows very insufficiently on this medium and it appears to have a tendency to spread thinly over the surface.

6. The bouillon. It does not cause the clouding and it precipitates definitely at the bottom, forming no pellicle. I observed once a very thin, narrow ring pellicle on the surface at the tube-wall of a culture, which kept still about two months, and a few blastomycetes are found in it, but they present no peculiar shape. The blastomycetes which sank to the bottom grew slowly during two weeks of the incubation, but they did not grow any more afterwards. The sediment became thick and viscid; the fluid persist clear.

7. The litmus-whey. It does not change the colour; the growth is more and forms a little sediment.

8. The (beer) wort and the juice of grape, apple and pear etc. do not seem to be suitable nutrient medium and it presents no peculiarity concerning the growth.

The relation of the temperature:

The growth was confirmed at 2°—39°C. but the optimum lies between 15°—18°C.

The fermentation:

I have tried many examinations with various carbohydrates as dextrose, levulose, lactose, saccharose, maltose, mannite and others, but can not ascertain the fermentation at all.

The spore-formation:

I can not demonstrate the endogenous spore-formation in spite of careful studies with various methods, incubated at 2°C. to 40°C.

It has neither chromogenic nor photogenic properties and does not produce mycelium in the culture media.

The vitality:

It is pretty resistant against light and desiccation; for I have examined the spinal fluid on September 13, which was punctured on April 12 and was put on the table near the window for 5 months and found that it has grown luxuriant on the surface of the glucose-agar slant, after five days incubation. The cultivation with the cerebral fluid which was punctured from the lateral ventricle on necropsy about one years ago, has presented a slow growth on the glucose-agar slant.

The blastomycetes on the old, somewhat dried glucose-agar slant seem to be large and to have a thick wall and large vacuoles and a few gross granulae.

From the point of view above noted I have concluded that my blastomycetes should belong to the torula-group.

6. Inoculation of Animals.

I inoculated various animals with the fresh punctured spinal fluid and the various old cultures of weeks of the 2% glucose-agar slant; the latter with sterile physiological salt solution as a emulsion which contained the blastomycetes from five to twenty thousands in a cmm., the inoculations are tried in the dermic, hypodermic, intraperitoneal, intravenous and intracranial ways on mice, rats, guinea-pigs and rabbits. The results of these experiments briefly quoted are as follows:

The dermic inoculation does not indicate the infection at all, but the other methods caused more or less serious results. It is most pathogenic on the mouse. I can demonstrate the invasion of the blastomycetes and the local necrosis in the subcutaneous tissue and in the various visceral organs, especially violent in the central nervous system in which many large blastomycetes colonies with local necrosis are found. The peculiarity of the local changes, is that, as seen in the case of human diseases, the surrounding tissues do not present any inflammatory reactions. The blastomycetes have destroyed only local tissues. The pathogenic power on the guinea-pigs, rabbits and white rats is weak. The findings in the cases are shown briefly in the table.

7. Pathogenecity of Blastomycetes.

From the above noted facts this blastomyces cannot be apprehended as harmless organisms, though there were not found signs of severe inflammation. And no one who looked at the specimens showing the invasion of the blastomycetes in the meninges, will deny that they really caused the meningitis and caused the death of our patient.

The systematic studies of the blastomycetes from the standpoint of medicine are yet very insufficient. The first study on the pathogenesis of the blastomycetes on the human body is reported in 1891 by Raum and Neumeyer, and then followed the studies of Busse (1894), Sanfelice (1895) and others. Most of them confirmed that the pathogenecity of the blastomycetes is generally not so severe, and the toxicity may be raised by repeated passages on animals. The inoculated animals will fall down with blastomycotic septicaemia or of the necrosis of the organs, though it will present no peculiar inflammatory features. The blastomycetes invade usually the lungs, spleen, kidneys and mesenteric glands and the organs are intumescent. They form sometimes the tubercular nodes or the diffuse infiltration or cause the proliferations of the epithelial and endothelial cells. The blastomycetes of Klein and Busse have attacked preferably the central nervous system and so was my case.

8. Mode of the Infection.

According to the literatures the mode of the infection is quite obscure. A large majority of the reports of the blastomycosis have had skin-diseases in the previous history. It is reasonable that the numerous blastomycetes which are spread all over the world may be able to invade the human body through the ulcerous surface, fistula of the skin or mucous-membrane; but in my case, there was no evidence of skin—disease in her previous history, as well as her present status. Since an ulcer was found in the intestine in my case and there are numerous blastomycetes in the digestive tract, so I have carefully examined this ulcer and regional mesenteric glands, but I could not find any peculiar change.

Türk has reported that he found many blastomycetes in the fur of the tonsils in his case, but it is not clear whether they invaded the parenchyma of the organs or not. The tonsils of my case present-

ed, as already mentioned, a slight necrosis; moreover the organs were not swollen and the invaded blastomycetes did not look like old ones so far as the staining and the shape was concerned. Therefore, it seems to me difficult to think that the tonsils is the entrace of the blastomycetes. But we know experimentally very well that the subcutaneous inoculation of blastomycetes in animals produce a big tumour at that place only at the beginning, and after days it diminishes the size gradually until at last it shows no more severe change in loco, but it may cause an intensive destruction in the kidneys and in the central nervous system. Thus I do presume the tonsils as the primary focus in my case. I note here especially that in all cases (*Hansemann*, *Türk* and *Watanabe*) the tubercular foci were found in the lungs and other organs, while no blastomyces in the lungs were found.

In conclusion I desire to express my sincere thanks to *Prof. Takeya* for his permission and his encouragement to perform my study with the materials in the neurology, also to *Prof. Miyairi* and *Prof. Usami* for their kindness in directing me to the data concerning the blastomycetes.

Bibliography.

1) v. Hansemann, Über eine bisher nicht beobachtete Gehirnerkrankung durch Hefen. Verhandlung d. deutschen pathologischen Gesellschaft. 1905.

2) Türk, W., Ein Fall von Hefeinfection (Saccharomykose) der Meningen. Deutsches Archiv f. kl. Med. Bd. 90. 1907.

3) Busse, O., (1) Über Saccharomykosis hominis. Virch. Arch. Bd. 140. 1895.
(2) Experim. Untersuchungen über Sacharomykosis. Virch. Arch. Bd. 144. 1896.
(3) Ueber parasitäre Zelleinschlüsse u. ihre Züchtung. Centralbl. f. Bakt. Bd. 16. 1894.
(4) Ueber die Differentialdiagnose der Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt. Bd. 24. 1898.
(5) Die Sprosspilze. Handbuch d. pathol. Microorg., von Kolle u. Wassermann. Aufl. I. Bd. I.

4) Tokishige H., Ueber pathogene Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt. Bd. 10. 1896.

5) Raum, Zur Morphologie u. Biologie der Sprosspilze. Zeitschrift f. Hyg. Bd. 10. 1891.

6) Neumeyer, J., Untersuchungen über d. Wirkungen d. verschiedenen Hefearten auf tierischen u. menschlichen Organismen. Archiv. f. Hyg. Bd. 12. 1891.

7) Sanfelice, F., Ueber die pathogene Wirkungen der Blastomyceten. Zeitschrift f. Hyg. Bd. 21, 22, 24, 29, u. 54.

8) Curtis, F., Contribution à l'étude Saccharomycose humaine. Quoted by Buschke. (Handbuch v. Kolle u. Wassermann. Aufl. II. Bd. V.)

9) Harter, A., Blastomycose généralisée. (do).

10) Corselli und Frisco, Pathogene Blastomyceten beim Menschen. Centralbl. f. Bakt. Bd. 18. 1895.

11) Metschnikoff, Ueber eine Sproszpilzkrankheit der Daphnien. Virch. Arch. Bd. 96. 1884.

12) Plimmer, Vorläufige Notiz über gewisse von Krebs isolierte Mikroorganismen u. deren pathogene Wirkung in Tieren. Centralbl. f. Bakt. Bd. 25. 1899.

13) Buschke, A., Die Sproszpilze. Handbuch der pathog. Mikroorg. v. Kolle u. Wassermann, Aufl. II. Bd. V.

14) Lafar, F., Handbuch der technischen Mykologie.

15) Fuhrmann, H., Vorlesungen über die technischen Mykologie. 1913.

16) Kohl, F. G., Die Hefepilze.

17) Wade, H. W. and Bel, G. S., A critical consideration of systemic Blastomycosis. The Archives of Internal Medicine. Vol. 18. No. 1, 1916.

18) Gotō, K., Ueber Blastomycetenmeningitis. Die Mitteilungen der medizinischen Fakultät der Kaiserlichen Universität zu Tokyo. Bd. XV. Heft 1. 1915.

Explanation of plate.

Fig. 1) Showing the meninges of the medulla oblongata, Gram-Weigert stain; deep black dyed globules are the blastomycetes. Photomicrograph × 620.

Fig. 2) Showing the unstained fresh blastomycetes, incubated 24 hours on the glucose-agar slant. Photomicrograph × 830.

Fig. 3) Showing the destruction of the central nervous system by the blastomycetes invasion. Cerebellum of a mouse. The irregularly elliptical focus is the colony of the Blastomycetes. Gram-Weigert stain. Photomicrograph × 105.

ed, as already mentioned, a slight necrosis; moreover the organs were not swollen and the invaded blastomycetes did not look like old ones so far as the staining and the shape was concerned. Therefore, it seems to me difficult to think that the tonsils is the entrace of the blastomycetes. But we know experimentally very well that the subcutaneous inoculation of blastomycetes in animals produce a big tumour at that place only at the beginning, and after days it diminishes the size gradually until at last it shows no more severe change in loco, but it may cause an intensive destruction in the kidneys and in the central nervous system. Thus I do presume the tonsils as the primary focus in my case. I note here especially that in all cases (*Hansemann*, *Türk* and *Watanabe*) the tubercular foci were found in the lungs and other organs, while no blastomyces in the lungs were found.

In conclusion I desire to express my sincere thanks to *Prof. Takeya* for his permission and his encouragement to perform my study with the materials in the neurology, also to *Prof. Miyairi* and *Prof. Usami* for their kindness in directing me to the data concerning the blastomycetes.

Bibliography.

1) v. Hansemann, Über eine bisher nicht beobachtete Gehirnerkrankung durch Hefen. Verhandlung d. deutschen pathologischen Gesellschaft. 1905.

2) Türk, W., Ein Fall von Hefeinfection (Saccharomykose) der Meningen. Deutsches Archiv f. kl. Med. Bd. 90. 1907.

3) Busse, O., (1) Über Saccharomykosis hominis. Virch. Arch. Bd. 140. 1895.
(2) Experim. Untersuchungen über Sacharomykosis. Virch. Arch. Bd. 144. 1896.
(3) Ueber parasitäre Zelleinschlüsse u. ihre Züchtung. Centralbl. f. Bakt. Bd. 16. 1894.
(4) Ueber die Differentialdiagnose der Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt. Bd. 24. 1898.
(5) Die Sprosspilze. Handbuch d. pathol. Microorg., von Kolle u. Wassermann. Aufl. I. Bd. I.

4) Tokishige H., Ueber pathogene Blastomyceten. Centralbl. f. Bakt. Bd. 10. 1896.

5) Raum, Zur Morphologie u. Biologie der Sprosspilze. Zeitschrift f. Hyg. Bd. 10. 1891.

6) Neumeyer, J., Untersuchungen über d. Wirkungen d. verschiedenen Hefearten auf tierischen u. menschlichen Organismen. Archiv. f. Hyg. Bd. 12. 1891.

7) Sanfelice, F., Ueber die pathogene Wirkungen der Blastomyceten. Zeitschrift f. Hyg. Bd. 21, 22, 24, 29, u. 54.

8) Curtis, F., Contribution à l'étude Saccharomycose humaine. Quoted by Buschke. (Handbuch v. Kolle u. Wassermann. Aufl. II. Bd. V.)

9) Harter, A., Blastomycose généralisée. (do).

10) Corselli und Frisco, Pathogene Blastomyceten beim Menschen. Centralbl. f. Bakt. Bd. 18. 1895.

11) Metschnikoff, Ueber eine Sproszpilzkrankheit der Daphnien. Virch. Arch. Bd. 96. 1884.

12) Plimmer, Vorlaüfige Notiz über gewisse von Krebs isolierte Mikroorganismen u. deren pathogene Wirkung in Tieren. Centralbl. f. Bakt. Bd. 25. 1899.

13) Buschke, A., Die Sproszpilze. Handbuch der pathog. Mikroorg. v. Kolle u. Wassermann, Aufl. II. Bd. V.

14) Lafar, F., Handbuch der technischen Mykologie.

15) Fuhrmann, H., Vorlesungen über die technischen Mykologie. 1913.

16) Kohl, F. G., Die Hefepilze.

17) Wade, H. W. and Bel, G. S., A critical consideration of systemic Blastomycosis. The Archives of Internal Medicine. Vol. 18. No. 1, 1916.

18) Gotō, K., Ueber Blastomycetenmeningitis. Die Mitteilungen der medizinischen Fakultät der Kaiserlichen Universität zu Tokyo. Bd. XV. Heft 1, 1915.

Explanation of plate.

Fig 1) Showing the meninges of the medulla oblongata, Gram-Weigert stain; deep black dyed globules are the blastomycetes. Photomicrograph × 620.

Fig. 2) Showing the unstained fresh blastomycetes, incubated 24 hours on the glucose- agar slant. Photomicrograph × 830.

Fig. 3) Showing the destruction of the central nervous system by the blastomycetes invasion. Cerebellum of a mouse. The irregularly elliptical focus is the colony of the Blastomycetes. Gram-Weigert stain. Photomicrograph × 105.

Aus der 2. chirurg. Klinik der Kaiserl. Universität, Kiushu Japan. (Damaliger Chef: Generalstabsarzt Prof. Dr. M. Nakayama).

Ueber den Wert der pathologischen Veränderungen der Leber als Aetiologie der Magen- und Darmgeschwüre.

Von

Dr. **Tokumatsu Iwasaki,**

Assistenten der Klinik.

Die Pathogenese des Ulcus ventriculi ist in der letzten Zeit so vielfach klinisch und experimentell studiert worden, dass schon das Durchlesen dieser Literatur allein unsere ganze Geduld in Anspruch nimmt. Trotzdem ist durch mehrere Jahrzehte hindurch kaum ein Fortschritt zu bemerken. Eine Gruppe von Autoren nimmt Zirkulationsstörung an, die andere Nervosität oder Abnormität der Vagusinnervation und die dritte bakterielle oder toxische Embolie. Auch mechanische Insulte oder Herabsetzung der antipeptischen Kraft des Magensafts werden als Ursache angeschuldigt.

Speziell betreffs der Magenblutung nach dem chirurgischen Eingriff am Grossnetze glauben v. Eiselsberg und seine Anhänger an die retrograde Transportation der von den Thromben der Netzgefässe frei gewordene Embolien. Payr behauptet, dass er diese Theorie experimentell bestätigen konnte; aber dieselben Versuche sind bei Yatsushiro ganz negativ ausgefallen.

Neuerdings lehnt auch W. Gundermann die Theorie v. Eiselsbergs damit ab, dass die Venen des Magens und des Netzes zahlreiche bis zum hohen Alter suffizient bleibende Klappen haben (Hohenstetter) und man beim Hundsmagen etwa 2/3 seiner Gefässe unterbinden kann, ohne die Ernährung des Organs zu

beeinträchtigen. Anderseits bemerkte dieser Autor das Zusammentreffen der Ulzeration des Magens mit den pathologischen Veränderungen der Leber. So fanden z. B. Friedlich, Engelhardt und Neck bei der experimentellen Erforschung der Magenblutung nach der Netzresektion das Vorkommen von nekrotischen Pünktchen in der Leber. Auch Payr sah bei seinen Experimenten bezüglich postoperativer Magenblutung durch die Injektion von Paraffin liq. etc. in die Magenarterie häufig Infarkt, Hämorrhagie und Nekrose in der Leber. Ferner erinnert Gundermann an das häufige Auftreten der Magendarmblutung bei Leberleiden und an die Hypothese, dass die Leber die Fähigkeit besitze, ein die Blutgerinnung hemmendes Ferment zu produzieren.

Auf Grund dessen vermutete Gundermann das Vorhandensein einer direkten Beziehung zwischen den Beschädigungen der Leber und der Magenulzeration und bemühte sich, diese Frage experimentell zu beantworten. Er unterband zuerst bei 15 Kaninchen einen oder die beiden Pfortaderäste und fand nach einem halben bis zu 26 Tagen, meist aber nach dem 2–3 Tage nach der Unterbindung eintretenden Tode, neben Anämie und Atrophie der Leber Ulzeration oder Ecchymosen des Magens und selten des Duodenums. Er behauptet, dass die Veränderung des Magens nicht durch die retrograde Embolie entstehe, weil der Weg zum Magen mehr geschlängelt ist als der zum Duodenum, und weil man gar keinen Thrombus an der Unterbindungsstelle und keinen Embolus an den Gesckwüren finden konnte, ferner, weil die Magenvenen, wie oben erwähnt, zahlreiche Klappen besitzen. Dagegen glaubt er, dass die Erscheinung der durch die Blutsperrung entstandenen Dysfunktion der Leber zugeschrieben werden müsse.

Er unterband ferner an 4 Kaninchen den Ductus choledochus und fand bei einem submuköse Blutung des Duodenums, beim zweiten Magenulcus. Er erklärt diese Tatsache ebenfalls durch die Dysfunktion der Leber.

Diese Theorie interessiert uns, weil sie die verwickelte Pathogenese des Ulcus ventriculi auf besondere eigentümliche Weise erklären will. Leider führte Gundermann seine grundlegenden Experimente an Kaninchen aus, und dieses Tier ist nach Kawamura ein für die Forschung des Magenulcus unpassendes Material. Kawamura sah schon Geschwürbildung im Magen eines Kaninchens auftreten, bei dem nur die Nieren dekapsuliert, ja nur die Baucheingeweide

umgerührt worden waren. Ausserdem soll bei Herbivoren, wozu ja das Kaninchen gehört, die Zusammensetzung des Magensafts, insbesodere in den eiweissverdauenden Fermenten, die bei der Geschwürbildung eine sehr wichtige Rolle spielt, von der der Karnivoren und Omnivoren verschieden sein.

Später verwendete Gundermann Hunde für den Versuch der Unterbindung eines Pfortaderastes. Mit diesem Tiere aber war er nicht so glücklich wie mit dem Kaninchen. Er fand nur bei einem Fall unter 12 Tieren multiple Geschwüre am Duodenum. Obgleich dieses Resultat leise Zweifel in ihm weckte, gab er doch nicht den Gedanken auf, dass bei Karnivoren wie bei Herbivoren dieselbe, aber nur etwas kompliziertere, Beziehung zwischen Beschädigung der Leber und dem Magengeschwüre bestehe.

Kurz darauf, vielleicht unabhängig von Gundermann, fand Kleeblatt, dass beim Hunde die Unterbindung des Ductus choledochus Geschwürbildung am Dünndarm hervorbringt. Leider ist uns wegen der schwierigen Bostverbindung in der Kriegszeit das Original nicht zugänglich. Nur soviel ist uns bekannt, dass Kleeblatt durch seine Manipulation Geschwüre am Duodenum und Jejunum erzeugen, aber die Erscheinung nicht passend erklären konnnte.

Wir unternahmen deshalb die folgenden Versuche, um nachzuprüfen, ob die Behauptungen Gundermanns und Kleeblatts überhaupt richtig seien, und wenn es damit seine Richtigkeit haben sollte, zu studieren, auf welche Weise die Erscheinungen zustande kommen, was Gundermann ganz unberührt gelassen hat und Kleeblatt nicht erklären konnte. Dabei wählten wir als Versuchstiere ausschliesslich Katzen, um den Fehler, der in der abnormen Empfindlichkeit des Kaninchenmagens liegt, zu vermeiden, und um so die Resultate besser auf den Menschen übertragen zu können. Die einfache Unterbindung eines Pfortaderastes, resp. des Ductus choledochus, wurde gleichzeitig mit verschiedenen, Leber und Magen schädigenden Manipulationen kombiniert.

Eigene Experimente

Erste Versuchsreihe. Einfache Unterbindung eines Pfortaderastes oder mehrerer kleinen Aeste.

Nr.	Ort der Unterbindung.	Gestorb. od. getötet am	Resultat.
1.	Rechts 3 kleine Aeste.	Gestorb. an demselben Tag.	Negativ.
2.	L. grosser Ast.	Getötet am 3. Tag.	„
3.	„	„	„
4.	R. „	Getötet am 4. „	„
5.	R. 3 kleine Aeste.	„ 8. „	„

Zweite Versuchsreihe. Unterbindung eines Pfortaderastes oder beider Aeste und zugleich eines Astes der Art. hepat.

6.	L. Pfortaderast & l. Ast d. A. hep.	Gestorb. am 1. Tag.	Negativ
7.	Beide Pfortaderäst & l. Ast d. A. hepat.	„	„

Dritte Versuchsreihe. Einfache Unterbindung des Ductus choledochus.

8.		Gestorb. am 2. Tag.	Negativ.
9.		„	„
10.		Getötet am 2. „	„
11.		Gestorb. am 3. „	„
12.		„ 4. „	„
13.		„ 5. „	„
14.		Getötet am 7. „	„
15.		„ „ „	„
16.		„ „ „	„
17.		Gestorb. am 9. „	„
18.		„ 19. „	„
19.		Getötet am 17. „	„

Vierte Versuchsreihe. Unterbindung des Duct. choled. und zugleich eines Pfortaderastes.

20.	L. Pfortaderast & D. choled.	Getötet am 3. Tag.	Negativ.
21.	„ „	„ 8. „	„
22.	„ „	„ 9. „	„
23.	„ „	„ nach 4 Monaten.	„

Fünfte Versuchsreihe. Unterbindung eines Pfortaderastes & Exzision eines Stücks (ca. 1 qcm.) der Magenschleimhaut oder zugleich Unterbindung eines Magenarterienastes.

24.	L. Pfortaderast & Exzision eines Mukosastücks.	Gestorb. am 9. Tag.	Negativ.
25.	„ „	Getötet am 11. „	„
26.	„ „	„ 14. „	„
27.	„ & Unterbindung eines Magenarterienastes.	Gestorb. am 3. „	„

Sechste Versuchsreihe. Unterbindung des Duct. choled. & Exzision eines Stücks der Magenschleimhaut.

28.	Getötet am 5. Tag.	Negativ.
29.	Gestorb. am 9. „	„
30.	„ 28. „	„
31.	Getötet nach 3 Monaten.	„

Siebente Versuchsreihe. Partielle Leberresektion mit oder ohne Exzision eines Magenschleimhautstücks.

32.	ca. 1/4 der Leber exzidiert.	Getötet am 7. Tag.	Negativ.
33.	ca. 1/3 der Leber exzidiert.	„ 7. „	„
34.	ca. 1/4 „ ; nach 1,5 Monaten nochmalige Exzision von 1/3 der übriggebliebenen Leber.	Gestorb. am 4. Tag nach d. 2. Operation.	„
35.	ca. 1/3 „ & ein Mukosastück entfernt.	„ 4. „	„

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass die Unterbindung sowohl eines Pfortaderastes oder mehrer kleinen Aeste als auch des Ductus choledochus kein Geschwür an der Magendarmschleimhaut hervorbringt. Auch Kombination dieser beiden Methoden und die durch die Unterbindung des Astes der Art. hepatica an der betreffenden Seite begünstigte Zirkulationsstörung gaben kein positives Resultat. Ebenfalls trägt die durch Resektion eines Leberteils herbeigeführte Hypofunktion der Leber gar nichts zur Ulcusbildung bei. Selbst die Exzision eines Stücks der Magenschleimhaut oder die Unterbindung eines Astes der Magenarterien, unterstützt von dem oben erwähnten, die Leber schädigenden Manipulationen, fallen ganz

resultatlos aus. Bei der Ligierung des Ductus choledochus fand ich nach längerer Zeit 28 Tagen und mehr) den Unterbindungsfaden im Lumen des wieder durchgängig gewordenen Ductus choledochus, und auch bei solchen Fällen konnte ich keine alte, geheilte Narbe des früheren Ulcus entdecken. Bei später unternommener Durchschneidung des Ductus choledochus nach Doppelunterbindung (Nr. 9, 10, 11, 12, 13, 18 und 19) konnte ich die Tiere nicht lange am Leben erhalten; das Resultat dieses Versuchs war ebenfalls negativ.

Kurz, die Resultate unserer Versuche mit den Katzen nach der Idee von Gundermann und Kleeblatt und durch nahe verwandte Methoden fielen durchaus negativ aus.

Warum bei Gundermanns Versuch der Ligierung eines Pfortaderastes der Prozentsatz der positivon Fälle so hoch war (fast immer positiv), während er bei der Choledochusunterbindung so niedrig blieb, kann ich nicht erklären. Doch mag es vielleicht von den schweren Eingriffen, denen die Tiere bei der ersteren Manipulation ausgesetzt wurden, herrühren. Bei meinen Katzenversuchen war ebenfalls das Ligieren des Pfortaderastes viel schwieriger als das des Ductus choledochus. Ich konnte die Manipulation am leichtesten nach dem Herausluxieren der ganzen Leber aus der Bauchhöhe ausführen. Auch Gundermann fand die Operation zuerst schwierig und riss stellenweise die Leber ein. Es ist nicht unmöglich, dass ein solch schweres Trauma am empfindlichen Magen des Kaninchens, welcher nach Kawamura zuweilen auf einfaches Umrühren der Eingeweide schon mit Ulcusbildung reagiert, eine ebenso schwere Schädigung hervorbringen kann.

Hier kann ich nicht unerwähnt lassen, dass Josselin de Jong, der an 8 menschlichen Fällen Thrombosen an den verschiedenen Stellen des Pfortadersystems genauer studierte, nur Stauung oder Nekrotisierung des entsprechenden Darmabschnittes fand, aber nie Geschwürbildung, was mit unserem Versuche übereinstimmt. Allerdings sah Heller bei der Sektion eines 25 jährigen Mannes, der an Magenblutung gestorben war, einen Thrombus des Pfortadersystems. Dass es sich hier aber nicht um eine Magengeschwürbildung, sondern einfach um das Platzen erweiterter Venen handelt, ist aus dem Vorhandensein der stark varikös erweiterten Venen zwischen der Leberpforte und dem Pylorus und der sehr starken Milzschwellung ersichtlich.

Warum bei Kleeblatt die Geschwürbildung an der Dünndarm-

schleimhaut der Hunde Zustande gekommen, bei mir jedoch derselbe Versuch an Katzen völlig negativ ausgefallen ist, das kann ich nicht erklären. Soviel aber ist sicher, dass die Annahme Kleeblatts auf andere Karnivoren, wahrscheinlich auch auf den Menschen, nicht ohne weiteres übertragen werden kann.

Nebenbei möchte ich hier die anatomischen Veränderungen der Leber nach unseren verschiedenen Manipulationen, besonders nach der partiellen Pfortaderverschliessung, erwähnen. Zwar sind solche Befunde bis jetzt von einigen Forschern, wie Cohnheim und Litten, Steenhuis und Gundermann, studiert worden. Doch sind die Ergebnisse der Untersuchungen dieser Autoren so geteilt, dass ich es nicht für überflüssig halte, mein Resultat hier kurz zu erwähnen.

Die ausgeschaltete Leberpartie verfärbt sich schon innerhalb der ersten 24 Stunden dunkelbläulich und zeigt viele grobe, gelblichbraune Stellen inselartig oder mehr fleckenartig. Die Grenze beider Partien ist sehr scharf. Mikroskopisch wird es klar, dass die ausgeschaltete Partie sehr stark hyperämisch ist und stellenweise blutet, die gesunde Seite dagegen fettig infiltriert ist.

Ungefähr 3–4 Tage nach der Operation verschwindet das bunte Bild des ausgeschalteten Leberteils, und an seine Stelle tritt eine gleichmässig stark dunkelrötlichblaue Verfärbung. Auch die Erblassung der gesunden Seite wird deutlicher, so dass die Grenze zwischen den beiden Teilen immer ausgeprägter wird, und entsprechend sieht man mikroskopisch eine sehr starke Fettinfiltration.

Nach einer Woche beginnt nun der Schrumpfungsvorgang an der ausgeschalteten Partie. Sie fühlt sich derb und elastisch an, und die Ränder werden scharf. Weiter schreitet der Schrumpfungsvorgang fort, bis der eine Leberteil wie ein Anhängsel der anderen Hälfte aussieht. Die gesunde Leberseite dagegen hypertrophiert allmählich und erreicht endlich fast die ursprungliche Grösse des ganzen Organs.

Cohnheim und Litten behaupten, dass die Leberzellen bei Pfortaderverschluss ihre Integrität beibehalten, soweit sie von der Art. hepatica Blut erhalten können. Steenhuis dagegen glaubt, dass der Pfortaderverschluss die Schrumpfung des betreffenden Leberteils und Hypertrophie der gesunden Seite herbeiführt. Das Resultat meines Versuchs stimmt mit dem Steenhuis' überein, nur mit einem Unterschied inbezug auf das Bindegewebe. Steenhuis sah bei der Atrophie der Leber nur relative Vermehrung dieses Gewebes, also nie Zirrhose der Leber. Beim Fall 26 in meinen Versuchen aber,

wo das Tier 14 Tage nach der Pfortaderunterbindung seziert wurde, ist die ausgeschaltete Hälfte sehr scharfkantig und fühlt sich derb an, während mikroskopisch das Bindegewebe der Glissonschen Kapsel deutlich zugenommen hat und ausserdem noch viele junge Bindegewebszellen gruppenweise zu konstatieren sind, ein Beweis, dass die aktive Wucherung des Interstitiums noch vor sich geht.

Die fettige Infiltration der gesunden Leberhälfte bald nach der Unterbindung eines Pfortaderastes, welche bis jetzt von den Autoren nicht bemerkt worden ist, ist nach meiner Annahme auf die Deposition des Fettes, das durch die partielle Ausschaltung der anderen Hälfte unvollständig assimiliert wird, zurückzuführen. Damit fällt die Tatsache zusammen, dass die Deposition einige Tage nach der Operation am ausgeprägtesten ist und mit dem Eintreten der kompensatorischen Hypertrophie der anderen Hälfte zurückgeht.

Hinsichtlich der Veränderungen der Leber nach der Unterbindung des Ductus choledochus ist den früheren Untersuchungen von Beloussow, Gerhardt etc. nur wenig hinzufügen. Bei uns nur waren die multiplen nekrotischen Herde in der Leber, wie sie die Autoren hervorheben, in sehr seltenen Fällen zu finden.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Generalstabsarzt Prof. Dr. M. Nakayama, der mich zum Studium dieses Themas veranlasste, und Herrn Dr. S. Yasuda, a. o. Professor des pathologischen Instituts, der mir bei der histologischen Untersuchung viel half, meinen besten Dank aussprechen.

Literaturverzeichniss.

1. P. M. Beloussow, Ueber die Folgen der Unterbindung des Ductus choledochus. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 14. 1881.

2. Cohnheim u. Litten, Gesammelte Abhandlung. (nach Josselin de Jong).

3. v. Eiselsberg, Magen- und Duodenalblutung nach Operation. Archiv f. kl. Chir. Bd. 58. 1899. S. 837.

4. Engelhart u. Neck, Veränderungen an Leber und Magen nach Netzunterbindung. Deut. Zeitschr. f. Chir. Bd. 58. 1901. S. 308.

5. P. L. Friedrich, Experomentelle Studien über die Folge von Netzalteration für Leber (Infarkt) und Magen (Geschwürbildung). Archiv f. kl. Chir. Bd. 61. 1900. S. 998.

6. W. Gundermann, Ueber experimentelle Erzeugung von Magen- und Duodenalgeschwüren. Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Leber. Beitr. z. kl. Chir. Bd. 90. 1914. S. 1.

7. D. Gerhardt, Ueber Leberveränderungen nach Gallengangsunterbindung. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 30. 1892.

8. Heller, (nach Josselin de Jong).

9. Josselin de Jong, Die Folgen der Thrombose im Gebiete des Pfortadersystems. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 24. S. 160.

10. F. Kleeblatt, Experimentelle Erzeugung von Dünndarmgeschwüren bei Hunden durch Unterbindung des Ductus choledochus. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 16. 1914. Ziziert im Zentralblatt f. Pathol. 1915. S. 26.

11. Kawamura, Ueber die experimentelle Erzeugung von Magengeschwüren durch Nervenläsionen. Deut. Zeitschr. f. Chir. Bd. 109. 1911. S. 540.

12. Payr, Experimente über Magenveränderungen als Folge von Thrombose im Pfortadergebiete. Archiv. f. kl. Chir. Bd. 84. 1907. S. 799.

13. Steenhuis, Experimenteel en kritisch onderzoek over de gevolgen der poortadersfsluiting. Inaug.-Dissert. Groningen. 1911. (nach Josselin de Jong).

14. Yatsushiro, Zur Frage des retrograden Transportes im Pfortadergebiet. Virchow's Archiv. Bd. 207. 1912.

Aus der I. medizinischen Klinik der Kaiserlichen Universität Kyushu zu Fukuoka, Japan (Direktor: Professor Dr. R. Inada).

Ueber das Vorkommen der harmlosen Tetragenaamoeba, einer neuen Amoebenart. Mitteilung I.

Von

Dr. **Sōhei Shimura,**

Assistenten der Klinik.

Beim Studium der Dysenterieamoeben entdeckte ich in den Stühlen von Gesunden eine neue Amoebenart, die wie die Dysenterieamoeben eine Zyste mit vier Tochterkernen bildet, aber morphologisch und biologisch sich von den Dysenterieamoeben völlig unterscheidet. Von einer Pathogenität dieser Amoebenart kann auf Grund der Tierexperimente und des klinischen Befundes an diese Amoebenart beherbergenden Individuen keine Rede sein.

Diese harmlose Tetragenaamoebe ist von mir bis jetzt in 6 Fällen, nämlich bei 5 Darmgesunden und bei einem Kranke mit chronischem Dickdarmkatarrh nicht dysenterischer Natur gefunden worden. Die Darmgesunden, welche diese Amoebenart beherbergen, wiesen bis jetzt ohne Diätfehler niemals Diarrhoe auf. Während des langen Aufenthaltes der Kranken in unserer Klinik wurden die auf natürliche Weise oder mit Karlsbadersalz abgeführten diarrhoischen Fäces mehrmals untersucht. Dabei fand man stets die vegetativen Formen in den diarrhoischen und die Zyste in den geformten Stühlen. Trotz langer Darreichung von Abführmitteln zeigten die Patienten niemals Symptome von Amoebendysenterie, sondern entleerten bei der Unterbrechung der Darreichung von Abführmitteln bald wieder normale Fäces und zeigten niemals irgendwelche Krankheitserscheinungen.

I. Morphologische Untersuchungen der harmlosen Tetragenaamoeben.

Beim morphologischen Studium untersuchte ich möglichst frische Stühle. Die vegetativen Formen mikroskopierte ich direkt nach der

Entleerung des Stuhls im hängenden Tropfen in der Heizkammer von 30° bis 37°C. Die Fixierung und Färbung geschah wie gewöhnlich mit Sublimatalkohol und Eisenhaematoxylin.

Die harmlosen Tetragenaamoeben kommen wie die Dysenterieamoeben in 3 Formen vor: 1. in einer grossen vegetativen Form, 2. einer kleinen vegetativen Form und 3. in Form einer Zyste.

1. Grosse vegetative Form.

Man kann diese Formen immer in den natürlich oder nach der Darreichung des Abführmittels entleerten, diarrhoischen Stühlen finden. Sie finden sich in jedem Teile der Kotmasse. Dieser Befund stellt eins der Unterscheidungsmerkmalen zwischen den Dysenterieamoeben und den harmlosen Tetragenaamoeben dar.

Im hängenden Tropfen von dünnflüssigem oder wässerigem Stuhle kann man die sich relativ lebhaft bewegenden Amoeben leicht beobachten. Die Art der Bewegung ist der der Dysenterieamoeben fast gleich. Nur ist die Bewegung im allgemeinen bedeutend träger als die der Dysenterieamoeben. Ihre Gestaltveränderung geht daher sehr langsam vor sich und ebenso die Plasmaströmung. Beim Ortswechsel bekommt man den Eindruck, als ob eine Schnecke ihre Schale hinter sich her ziehend kröche. Ekto-und Entoplasma sind in der Ruhe schwer, bei der Bewegung dagegen deutlich zu unterscheiden, aber nicht so scharf abgesondert wie bei der Entamoeba tetragena Viereck.

Einige Stunden nach der Entleerung der Fäces kann man die obenerwähnte Bewegung nicht mehr beobachten. Die Amoeben werden kuglig und strecken nur selten die Pseudopodien aus. Wenn man dieses Präparat wieder in den Wärmekasten bringt, so kann man noch einige Stunden lang eine relativ lebhafte Bewegung sehen, aber Ortswechsel findet fast nicht mehr statt.

Das Protoplasma ist meist grobwabig und zeigt im allgemeinen derbe, kompakte Struktur. Es ist schwach lichtbrechend. Im Protoplasma findet man keine Blutzellen, sondern mehrere Bakterien oder Nahrungsreste. Nahrungsvakuolen sind meist deutlich nachweisbar, aber keine kontraktile Vakuolen. In den Nahrungsvakuolen findet man oft zahlreiche Bakterien, besonders Staphylokokken, die in den Vakuolen oft lebhafte Molekularbewegung zeigen. Diese Erscheinung ist kaum bei den Dysenterie-

amoeben, wohl aber bei den Coliamoeben anzutreffen. Mit Rücksicht auf die Angabe von Hartmann, dass die Art der im Plasma vorhandenen Nahrungsreste bis zu einem gewissen Grade zur Unterscheidung der harmlosen Amoeben von den pathogenen mitherangezogen werden kann, will auch ich diese Aufnahme von Kokken als eine charakteristische Eigenschaft unserer Amoebenart hervorheben. Das Ektoplasma ist glasig durchsichtig, ziemlich stark lichtbrechend, nicht aber so stark wie bei den Dysenterieamoeben.

Der Kern stellt stets eine bläschenförmige Kugel dar und liegt exzentrisch. Schon in der Ruhe kann man ihn deutlich erkennen. Die Kernmembran ist dick und derb. Zwischen Kern und Protoplasma kann man meist eine schmale, helle Zone, die um den Kern herumzieht, konstatieren. In dieser Beziehung steht unsere Amoebe viel näher dem Kerne der Coliamoeben. Der Kern enthält ebenfalls wie bei der Coliamoeba ziemlich zahlreiche, stark lichtbrechende, feine Granula, besonders an der Wand. Die Kernmembran kann ebenfalls fehlen; dabei bildet eine Reihe der stark lichtbrechenden feinen Granula einen Ring. Bei der Strömung des Entoplasmas behält der Kern stets seine kuglige Gestalt bei und zeigt niemals eine Formveränderung.

In den gefärbten Präparaten ist das Protoplasma nicht homogen, sondern zum Teil grobwabig. Die Struktur erinnert an die der Coliamoeba oder die der kleinen Form der Dysenterieamoeba. Im Protoplasma findet man oft bräunlich gefärbte Nahrungsreste und schwärzlich gefärbte Bakterien. Wenn die Bakterien in den Nahrungsvakuolen liegen, so können sie mit den abgesonderten oder in dem vergrösserten Kerne neugebildeten Chromidien verwechselt werden. Wenn die Amoeben im Bewegungszustande fixiert und gefärbt werden, so kann man verschiedene Formen mit hellbräunlich gefärbten, homogenen Pseudopodien sehen. Sonst ist die Amoeba kuglig oder oval, und das Ektoplasma ist hier undeutlich.

Die Grösse der grossen vegetativen Amoeba beträgt 15 bis 19 μ, die grösste 25 μ. Die Grösse des Kerns 1.5 bis 4 μ. Die Kernmembran ist dick und derb. Zwischen Protoplasma und Kern befindet sich eine helle Zone. Das Chromatin des Aussenkerns besteht aus grober Granula und ist der Kernmembran angelagert. Ausnahmsweise ist die Kernmembran glatt und dünn wie bei der Dysenterieamoeba. Der Kern enthält ebenfalls ziemlich reichlich Chromatin, welches in dem feinen Linienalveolarwerk

sehr verschieden verteilt sein kann, bald als feine, bald als wenige grobe Brocken. Im Zentrum findet man stets ein relativ grosses, deutliches Zentriol wie in der Dysenterieamoeba. Um das Zentriol herum sieht man oft eine schmale, helle Zone. Man findet bei unserem Amoebenkerne niemals typische zyklische Vorgänge, die Hartmann und Werner bei den Dysenterieamoeben konstatiert haben.

2. Kleine vegetative Form.

Diese Form ist bei unserer Amoebe von der grossen vegetativen Form schwer zu unterscheiden, was bei der Dysenterieamoeba nicht der Fall ist. Im diarrhoischen Stuhle findet man die grosse vegetative Form. Wenn die Konsistenz der Fäces allmählich zunimmt und dünn-breiig wird, so findet man immer diese kleinen Formen neben den Zysten, oft aber in den dünnflüssigen Fäces. Ihre Grösse ist im allgemeinen gering, meist 6 bis 13 μ, die grösste 19 μ (Fig. 7–8).

Protoplasma und Bewegung. Man kann diese Form wie bei den anderen Amoebenarten als ein Vorstadium der Zystenbildung auffassen, wenn auch diese Form sich als solche lange Zeit fortpflanzen kann. Im Protoplasma aufgenommene Nahrungsmasse ist schon verdaut oder ausgestossen worden, so dass es nur wenig Fremdkörper enthält. Einige Individuen tragen in den Vakuolen nur einige Bakterien (Fig. 8). Der Zelleib ist grobwabig. Ektoplasma ist glasig durchsichtig und nur bei Bewegung erkennbar. Infolge des starken Lichtbrechungsvermögen kann man auch diese kleine Form im frischen Präparate mit schwacher Vergrösserung leicht finden. Die Bewegung der kleinen Form ist viel langsamer als die der grossen Form, so dass man die Sonderung der Pseudopodien, die Plasmaströmung und den Ortswechsel leicht zeichnen kann.

Der Kern der kleinen Form der harmlosen Tetragenaamoeba weist im allgemeinen denselben Charakter wie der der kleinen Form der Entamoeba tetragena Viereck auf. Doch lässt sich bei genügender Uebung eine Reihe von charakteristischen Unterscheidungsmerkmalen ausfindig machen. Darauf werde ich im folgenden Kapitel näher eingehen. Der Kern der kleinen Form ist wie bei den übrigen Entamoeben bläschenförmig. Einige sind wegen der groben Granula unregelmässig gestaltet. Die Kernmembran ist dick, und das wand-

ständige Chromatin ist reich, bald grob und unregelmässig, bald an einigen Stellen als wenige Chromatinbröckchen vorkommend. In der Mitte des Kerns ist ein relativ grosses Zentriol wahrnehmbar. Zuweilen zeigt das Zentriol das Bild der Teilung. Die zyklischen Vorgänge, welche zuerst von Hartmann bei Entamoeba tetragena Viereck beschrieben worden sind, finden hier nicht statt.

Man findet oft ein zwei Kerne tragendes Individuum, hat aber bis jetzt noch nie ein vierkerniges angetroffen (Fig. 9).

3. Zyste.

In dem geformten oder weichen Stuhle kann man gewöhnlich die Zyste finden. Wenn die Fäces nach der Diarrhoe wieder an Konsistenz zunehmen, so ist sie besonders reichlich vorhanden. Im allgemeinen bildet diese Amoebenart reichlich Zysten, die Dysenterieamoeba aber nur spärlich. Wenn man diese Amoebenart in den Fäces findet, so kann man gewiss reichlich Zysten davon nachweisen.

Die Zyste der harmlosen Tetragenaamoeba ist gewöhnlich rund, zuweilen aber oval. Sie ist stark lichtbrechend. Beim Uebergehen der vegetativen Form in die Zyste verkleinert sich der Amoebenleib zuerst durch Abgabe von Fremdkörpern und Flüssigkeit. Das Protoplasma wird dadurch hell und durchsichtig und die wabige Struktur noch deutlicher. Der Kern erscheint dann etwas aufgequollen und ist reicher an Chromatin, indem sich das Chromatin sowohl im Zentrum als auch in der Peripherie am Aussenkern ansammelt.

Man sieht im Protoplasma einige Chromidien. Zugleich mit dieser Kernveränderung entsteht ein heller vakuolenartiger Raum im Protoplasma (Fig. 11), der im Laufe der Zeit immer grösser wird (Fig. 12). In den gefärbten Präparaten wird der Kerninhalt allmählich chromatinreich, sodass die grossen und kleinen Chromatinkörner um das Karyosom in die Augen springen. Das an der Kernmembran abgelagerte Chromatin bildet hier Chromatinbröckchen, und einige von ihnen gehen aus dem Kerne in das protoplasma über und finden hier Wachstum und Vermehrung. Diese Chromidien sind entlang der Peripherie oder unregelmässig um Zentralvakuolen gelagert (Fig. 13). Man sieht häufig, dass die Chromidien und der Kern infolge der enormen Vergrösserung der Zentralvakuole gegen die Zellgrenze abgedrückt sind. Mit dem Laufe der Zeit wird dieser abgedrückte,

verlängerte Kern schliesslich zu zwei Kernen abgeschnürt. Während dieser Kernteilung nimmt die Grösse der Zentralvakuole allmählich ab, um schliesslich ganz zu verschwinden, indem das bis dahin nach der Peripherie verdrängte Protoplasma wieder voluminös wird. Die Zahl der Chromidien nimmt ebenfalls ab, sie bleiben zuweilen in dem Protoplasma als einige Chromatinbröckchen zurück. Man kann in diesem Stadium deutlich die Zystenmembran erkennen. Die ausgebildete Zyste enthält vier Kerne. Ihr Durchmesser misst in den fixierten Präparaten durchschnittlich 6 bis 12 μ, die Grösse der Tochterkerne 1.2 bis 2.5 μ. Wie Kuenen und Schwellengrebel bei den Dysenterieamoeben beschrieben haben, kann man auch in den Zysten der harmlosen Tetragenaamoeben eine Art Nebenkerne nachweisen. Der Nebenkern ist kleiner als der normale Kern. Er sieht aus, als ob es rundliche Chromatinbröckchen seien. Im allgemeinen färbt sich dieser sogenannte Nebenkern schlecht, so dass man ihn leicht von dem normalen Kerne unterscheiden kann.

Die Tatsache, dass die Chromidien zugleich mit der Entstehung der Vakuolen ihre maximale Grösse erreichen, und dass sie auch zusammen verschwinden, deuten darauf hin, dass sie genetisch zusammenhängen.

4. Die Vermehrung und die Kernteilung.

Die Vermehrung der vegetativen Formen der harmlosen Tetragenaamoeba geschieht ebenfalls, wie Schaudinn bei der Entamoeba coli genau geschildert hat, entweder durch einfache Teilung oder durch Schizogonie. Wir sehen öfters zwei Kerne enthaltende, grosse und kleine vegetative Formen. Dieses zweikernige Individuum ist in der Regel grösser als die entsprechenden vegetativen Formen (Fig. 3 und 9).

Die Entstehung dieser zwei Kerne geht wie folgt von sich: Der Kern vergrössert sich meist ungeheuer, bis zu doppelter Grösse, indem sich die Chromatinkörner einerseits vermehren und sich anderseits das Zentralkaryosom in zwei Körner, die zuweilen durch einen feinen Faden miteinander verbunden sind, teilt. Dieser vergrösserte Kern nimmt in der Längsrichtung allmählich zu. Nach einiger Zeit schnürt sich der Kern in der Mitte ein und teilt sich amtiotisch in zwei Kernen. Das Protoplasma folgt diesem Beispiele. Selten trifft man eine schöne Spindel an.

Die obenbeschriebene einfache Zweiteilung muss man bei dieser harmlosen Tetragenaamoeba als den gewöhnlichen Teilungsmodus betrachten. Man findet solche zweikernige Amoeben besonders oft reichlich in dem ersten diarrhoischen Stuhle nach der Verabreichung von Abführmitteln. Daraus können wir schliessen, dass die Zweiteilung bei der schnellen Vermehrung der Amoeben gewöhnlich eine grosse Rolle spielt. Kuenen und Schwellengrebel haben einst die Zweiteilung bei den Dysenterieamoeben festgestellt und genau beschrieben. Ihre Angabe stimmen mit meinem Befunde überein.

Ausser der Zweiteilung kann man bei unserer Amoebe noch Vierteilung konstatieren, welche Schaudinn, Hartmann u. a. bei der Coliamoeba studierten und als Schizogonie beschrieben; ein Kern teilt sich zuerst in zwei, dann diese in vier (Fig. 4). Bei der vegetativen Form konnten wir niemals die Reduktionsteilung sehen. Nach einer gewissen Zeit entstehen vier kleine Amoeben (Fig. 5) aus dem vierkernigen Individuum. Diesen Vorgang trifft man oft in den flüssigen Fäces an, aber im allgemeinen seltener als die Zweiteilung. Früher habe ich mit der Dysenterieamoeba Tierexperimente ausgeführt. Dabei fand ich im Darmgewebe der Versuchstiere, welche auf dem Höhepunkt der Dysenterie abgetötet worden waren, unter der enorm grossen Anzahl von Dysenterieamoeba häufig zweikernige, aber selten vierkernige Amoeben.

Die Amoeben, welche durch Zweiteilung oder Schizogonie frei geworden sind, sind im allgemeinen sehr klein, meist 6 bis 11 μ gross. Sie besitzen einen relativ grossen Kern, welcher in den frischen Präparaten gut wahrnehmbar ist. Im Zentrum hat er ebenfalls ein relativ grosses, intensiv mit Haematoxylin färbbares Kernkörperchen, welches ein halb bis zweidrittel so gross wie der Kern ist. Die Kernmembran ist dünn und glatt und chromatinarm. Zwischen der Kernmembran und dem Karyosom ist keine sonstige Chromatinmasse zu sehen. Das Protoplasma ist grobwabig. Ento- und Ektoplasma sind schwer zu unterscheiden. Im Protoplasma ist keine aufgenommene Masse nachweisbar. Diese jungen Amoeben sind in den frischen Präparaten sehr hell und durchsichtig.

Der Enzystierungsvorgang und die Kernveränderung sind etwas kompliziert, stimmen aber in einigen Punkten mit denen der Coliamoeben überein. Die Amoeba verkleinert sich, obgleich sie noch eine wabige Struktur des Plasmas wie bei der vegetativen Form

beibehält. Sie enthält keine aufgenommene Masse mehr, sodass sie in diesem Stadium hell und durchsichtig ist. Der stark lichtbrechende Kern tritt somit sehr deutlich und leicht erkennbar hervor. Der Kern wird an Chromatin reicher, und das Chromatin sammelt sich sowohl im Zentrum als auch in der Peripherie an. Im Protoplasma sieht man mehrere verschieden gestaltete Chromidien. Mit der Ausscheidung dieser Chromidien entsteht in der Mitte des Protoplasmas eine Vakuole (Fig. 11), welche im Laufe der Zeit immer grösser wird und endlich den grössten Teil des Amoebenleibes einnimmt (Fig. 12, 13, 15 und 16). Das Protoplasma und die Chromidien werden bis auf die schmale Zone in der Peripherie abgedrückt. Der Kern wird dabei länglich oval, und das in zwei Teile geteilte Zentriol zieht allmählich nach beiden Polen hin. Oftmals sieht man in zwei Teile geteilte Zentriolen, die durch einen feinen Faden noch miteinander verbunden sind. Man sieht nicht selten typische Spindeln. Ist die Kernteilung vollendet, so nimmt die Grösse der Zentralvakuole ab, und schliesslich verschwindet sie selbst spurlos, und das Protoplasma wird wieder voluminös (Fig. 17). Die Chromidien nehmen ebenfalls an Zahl ab, aber sie können eine Zeit lang als wenige, etwas grosse Chromatinbröckchen noch zurück bleiben. In den frischen Präparaten ist das Protoplasma in diesem Stadium ganz hell und durchsichtig. Die Zystenmembran ist deutlich, doppelt konturiert und stark lichtbrechend. Die frei gewordenen zwei Kerne besitzen gleiches Aussehen. Sie liegen nebeneinander isoliert, indem sich zwischen beiden isolierten Kernen ein etwas grösseres Chromidienbröckchen als in anderen Amoebenarten befindet (Fig. 19–22). Diese ausgebildeten zwei Kerne teilen sich wieder amitotisch, woraus dann eine typische vierkernige Zyste entsteht. Die vier Tochterkerne in der Zyste liegen zu einander meist isoliert. Oftmals findet man wenige Chromidien in der Zyste (Fig. 29–42).

Ausser dem obenerwähnten Teilungsmodus kann man noch einen anderen konstatieren. Während der Ausbildung der Zyste sehen wir einen etwas aufgequollenen Kern mit chromatinarmer Kernmembran und dieser anliegend einige mit Hämatoxylin intensiv schwarz färbbare Chromatinbröckchen. Dieses Bild erinnert an die Hartmannsche Degenerationsform der Dysenterieamoeben. Diese Chromatinbröckchen liegen nach dem Verschwinden der Kernmembran dicht nebeneinander im Protoplasma. Nach einer gewissen Zeit stellt sich jedes einzelne Chromatinbröckchen als Kern dar, der kleiner als der Kern ist, welcher durch Zweiteilung gebildet wird (Fig. 23–26).

Das Zentriol ist oftmals nicht sichtbar. Die Grösse eines jeden Kerns beträgt 1.0 bis 1.5μ im Durchmesser. Man muss nach der obigen Schilderung eine etwas abweichende Entstehungsweise der Tochterkerne annehmen. Die vier isolierten Tochterkerne entstehen nach dem Verschwinden der eigentlichen Kernmembran aus dem Mutterkern.

Als noch ein anderer Teilungsmodus kommt der folgende Modus nicht selten in Betracht. Die in dem Kern reichlich entstandenen Chromatinkörper wandern in das Plasma aus, wodurch der Mutterkern allmählich chromatinarm wird und schliesslich in das Plasma resorbiert wird. Die abgesonderten Chromidien erfahren eine Veränderung. Die nierenförmigen Chromidien bilden mit der Zeit einen Kern, und um diese einander gegenüberstehenden zwei nierenförmigen Chromidien sieht man eine dünne helle Zone (Fig. 27–30).

II. Klinische Beobachtungen der diese Amoebenart beherbergenden Menschen.

Nach Ablauf der Amoebendysenterie scheidet der Kranke sehr oft Zyste aus, wenn auch die Hartmannsche Angabe in diesem Punkte etwas abweicht, und bekommt immer und wieder Recidive. Man könnte annehmen, dass es sich bei der von uns gefundenen Tetragenaamoeba um die Zyste von Dysenterieamoeben handeln könnte. Thatsächlich hielten wir bei der Fntdeckung dieser harmlosen vierkernigen Amoebenzyste sie für den echten Zystenträger der Dysenterieamoeben. Daher warteten wir lange Zeit auf Recidive. Trotz der langen Beobachtung (längste achte Monate) und trotz der Darreichung von Abführmittlen zeigten die Patienten niemals die Symptome von Amoebendysenterie. Durch mehrmalige rektoromanoskopische Untersuchungen stellten wir in dem durch Rektoromanoskop erreichbaren Bereich keine krankhafte Veränderung fest. Nur ein Fall machte eine Ausnahme, bei welchem wir an der Dickdarmschleimhaut geringe katarrhalische Veränderungen, aber kein Geschwür oder Narbe fanden.

Fall 1. Takeuchi, 43 jähriger Bauer.

Der Patient war eigentlich gesund und hatte keine nennenswerte Krankheit bis dahin durchgemacht. Seit dem Januar 1915 wurde seine Gesichtsfarbe allmählich blass und zugleich bekam er oftmals Kopfschmerzen, Herzklopfen und allgemeine Mattigkeit. Am

13. April 1915 wurde als Anchylostomiasis in unserer Klinik aufgenommen. Am 28. April fanden wir vierkernige Amoebenzysten. Durch die Darreichung eines Abführmittels (Magnesium sulfuricum) konnten wir erst nach etwa 5 Tagen in den wässerigen Fäces die vegetative Form der Amoeben finden. Nach den Abtreiben der Anchylostomen fanden wir oftmals in dem diarrhoischen Stuhle die verschiedenen vegetativen Formen unserer Amoeben. Während der Beobachtung in der Klinik zeigte der Patient niemals dysenterieartige Symptome. Bald nach dem Aussetzen des Abführmittels wurde der Stuhlgang normal, und dann fanden wir zahlreiche vierkernige Zysten, aber niemals achtkernige. Am 15. Mai wurde der Patient auf seinen Wunsch hin entlassen.

Fall 2. Yoshino, 61 jähriger Wirt eines Restaurants.

In der Vorgeschichte keine nennenswerte Magendarmerkrankung. Am 1. Mai 1914 litt er in Australien an einer fieberhaften Erkrankung. Seither bekam er zuweilen Diarrhoe, aber niemals blutige Stühle. Im September desselben Jahres kehrte er nach seiner Heimat zurück. Damals klagte er vor dem Stuhlgang über dumpfe Schmerzen in der Unterbauchgegend. Am 28. April 1915 wurde er unter der Diagnose chronischen Dickdarmkatarrhs in unserer Klinik aufgenommen. Er hatte damals täglich zwei bis dreimal Stuhlgang. Der Stuhl war meist wässerig, niemals blutigschleimig, aber enthielt sehr oft mässig reichliche unverdaute Nahrungsreste. Man fand darin reichliche Lamblia intestinalis und vegetative Formen unserer Amoeben. Am 3. Mai entleerte er gut verdaute geformte Fäces, in denen man zahlreiche vierkernige Zysten der Amoeben und die Zysten der Lamblia intestinalis antraf. Am 4. Mai untersuchten wir mit dem Rektoromanoskop die Dickdarmschleimhaut und konstatierten eine leichte katarrhalische Veränderung an derselben, sonst weder Geschwür noch narbige Veränderung, wie man sie an der dysenterischen Darmwand häufig nachweisen kann. Am 22. August wurde der Patient entlassen. Während seines Aufenthaltes in unserer Klinik studierten wir mehrmals die vegetativen Formen in den diarrhoischen und die Zysten in den geformten Stühlen.

Tierversuch: Am 30. Juli 1915 wurden die diarrhoischen Stühle mit reichlichen vegetativen Amoeben vier jungen Kätzchen (Nr. 1–4) per anum eingeführt. Nach vier Tagen fanden wir die vegetativen Formen der Amoeben in dem diarrhoischen Katzenstuhle, aber es fehlten durch den ganzen Verlauf dysenterische Symptome. Die durch eine besondere Methode angesammelten Zysten wurden den 3 Kätzchen (Nr. 5–7) am 27. Juli per os gegeben. Nach 6 Tagen war nur eins von ihnen infiziert und entleerte einen vegetative Amoeben nur spärlich enthaltenden Stuhl. Der Stuhl war nicht blutigschleimig. Das Kätzchen lebte lange Zeit ohne Beschwerden, und die Amoeben verschwanden allmählich aus den Fäces.

Fall 3. Ōta, 36 jähriger Kaufmann.

In der Vorgeschichte keine Magendarmerkrankung. Am 30. August 1915 wurde er unter der Diagnose Infiltr. apic. pulm. dextr. in unserer Klinik aufgenommen. Damals gab er allmähliche Abmagerung ohne nennenswerte subjektive Beschwerde an.

In den geformten Fäces fanden wir reichliche vierkernige Amoebenzysten. Da wir natürlich entleerte diarrhoische Stühle nicht haben konnten, so waren wir genötigt,

mittels einer grossen Menge von Karlsbadersalz mehrmals abzuführen. Erst dann fanden wir die vegetativen Formen. Zweimalige rektoromanoskopische Untersuchungen ergaben keine krankhafte Veränderung. Am 23. Oktober wurde er entlassen. Darauf führte ich etwa zwei Monate lang wöchentlich ein bis zweimal und vom Januar 1916 bis Mai monatlich einmal ambulatolisch die Stuhluntersuchung aus. Jedesmals fanden wir mehr oder weniger vierkernige Amoebenzysten, aber niemals achtkernige.

Tierversuch: Während des Aufenthaltes in unserer Klinik führten wir mit der Zyste und den vegetativen Formen an 10 jungen Kätzchen die Tierexperimente aus; kein Tier zeigte dysenterische Symptome (Nr. 8–17).

Fall 4. Araki, 38 jähriger Bauer.

In der Vorgeschichte keine nennenswerte Magendarmerkrankung. Am 18. Januar 1916 merkte der Patient an der unteren Körperhälfte ein allmählich zunehmendes Oedem. Er wurde als Stenosis venae cavae inferioris in unserer Klinik aufgenommen. Appetit gut, Stuhlgang täglich einmal. Am 5. Februar fanden wir bei der Stuhluntersuchung zufällig zahlreiche vierkernige Amöbenzysten. Nach 5 Tage langer Verabreichung von Karlsbadersalz fanden wir in den diarrhoischen Stühlen reichlich vegetativen Formen. Mit dem Aussetzen des Abführmittels kehrte die geformte Beschaffenheit der Fäces wieder, und die Fäces enthielten noch reichlich Amoebenzysten. Am 21. März konstatierten wir mit dem Rektoromanoskop die gesunde Darmschleimhaut.

Tierversuch: Am 5. Mai stellten wir an jungen Kätzchen mit den vegetativen Formen per anum, am 10. Mai mit den Zysten per os die Infektionsversuche an (Nr. 18–23). Ein Kätzchen, bei welchem der Infektionsversuch per anum angestellt worden war, infizierte sich nach vier Tagen und entleerte vegetative Amoeben etwas reichlich enthaltende wässerige Stühle.

Fall 5. Abe, 39 jähriger Maurer.

Seit Kindheit war er ganz gesund. Im Sommer 1913 litt er an Kakke. Seither ist er etwas anaemisch geworden. Neuerdings merkte er, dass die Anämie infolge von Haemorrhoidalblutnng etwas zugenommen hat. Appetit gut. Stuhlgang täglich einmal. Niemals Diarrhoe.

Er wurde etwa drei Wochen lang ambulatorisch in unserer Klinik behandelt, dabei fanden wir in den Fäces vierkernige Amoebenzysten. Februar 1916 wurde er mit der Diagnose Anämie und Zystenträger aufgenommen.

In den diarrhoischen Stühlen nach Verabreichen von Abführmitteln fand man erst vegetative Formen, in den geformten Fäces die Zysten. Durch zweimalige rektoromanoskopische Untersuchung konstatierten wir, dass die Dickdarmschleimhaut ganz gesund war, ausgenommen einige Haemorrhoidalknoten. Am 28. April 1916 wurde der Patient im gebesserten Zustande entlassen. Seitdem untersuchten wir die Fäces wieder ambulatorisch wöchentlich einmal. Man fand stets Amoebenzysten.

Fall 6. Ōkubo, 22 jähriger Bauer.

Der Patient war eigentlich bisdahin immer gesund gewesen und hatte keine nennenswerte Magendarmkrankheiten durchgemacht. Am 5. Februar 1916 besuchte er mit der Klage der Magenschmerzen unsere Klinik. Der Stuhlgang erfolgte alle zwei bis drei Tage einmal, niemals Diarrhoe. Während der ambulatorischen Behandlung fanden wir

in seinen Fäces die Zysten der harmlosen Tetragena- und Coliamoeben, aber damals war die letztere gering an Zahl. Wir gaben etwa 10 Tage lang Abführmittel und studierten die beiden Amoeben. Am 23. März wurde der Patient gebessert entlassen.

Beim Studium der Amoebendysenterie konnte ich konstatieren, dass 16 unter 17 Kranken nach der Heilung der Dysenterie Zystenträger werden und nach der Darreichung von Abführmitteln sehr oft ein Recidiv bekommen. Es ist das ganz anders bei den Trägern der harmlosen Tetragenaamoeben. Wie die kurzen Krankengeschichten zeigen, zeigt der Kranke nach mehrmaligen Abführungen weder objektiv noch subjektiv krankhafte Veränderungen.

III. Tierexperiment.

Schon Viereck entdeckte in dem nicht dysenterischen Stühle die Amöben, welche eine vierkernige Zyste bilden. Leider hat er aber seither eine weitere Studie über diese Amoebenart nicht veröffentlicht. Lesage hielt die Tetragenaamoeba für eine Art Coliamoeba und verneinte ihre Pathogenität. Ob die von Viereck und Lesage gefundenen vierkernigen Zysten mit den von mir beschriebenen Tetragenaamoeben identisch sind, kann ich nicht bestimmt sagen. Da die Zysten nach dem Ablauf der Amoebendysenterie in den meisten Fällen mehr und weniger reichlich zu finden sind, und obgleich man morphologisch die Zysten der harmlosen Tetragenaamoeben von denen der Dysenterie unterscheiden kann, hat man doch die Tierexperimente zur Unterscheidung heranzuziehen. Und diese Tierexperimente fehlen gerade bei den Mitteilungen von Viereck und Lesage. Wir können die Harmlosigkeit unserer Amoeben ausser mit Hilfe der klinischen Beobachtungen noch durch die Tierexperimente im Parallelversuch mit den Zysten der Amoebendysenterie beweisen.

Ueber die Frage der Pathogenität der Dysenterieamoeben waren die Ansichten der Autoren geteilt. Loesch, Kartulis, Jürgens, Hartmann, Werner u.a. haben die Pathogenität der Dysenterieamoeben durch Versuche an verschiedenen Tieren klargestellt, während eine Reihe von Amoebenforschern wie Grassi, Cunningham und Röhmer sie negierte. Früher stellte ich beim Studium der experimentellen Amoebendysenterie die Versuche an jungen Kätzchen mit den vegetativen Formen der Dysenterieamoeben per anum und mit den durch eine besondere Methode angesammelten Zysten per os an. Bei

den 53 Versuchen per anum erhielt ich 91%, bei den 12 Versuchen per os 50% positive Resultate. Diese infitierten Kätzchen zeigten die typischen dysenterischen Symptome. Sie entleerten immer blutigschleimige Stühle, welche zahlreiche typische Dysenterieamöben enthielten. Auf diese Weise kann man mit Sicherheit die Pathogenität der Dysenterieamoeben feststellen, wenn man an geeigneten Versuchstieren d. h. nur an jungen Kätzchen von 400–600 gr. Körpergewicht, die Experimente ausführt.

Auf ganz gleiche Weise führte ich mit meinem neuen Tetragenaamoeben an 23 jungen Kätzchen (Körpergewicht 400–600 gr.) die Infektionsversuche aus, und zwar an 10 Tieren mit den vegetativen Formen per anum, an 13 Tieren mit den Zysten per os. Die Fäces, welche zum Tierversuche benutzt wurden, stammten von 3 Fällen. Bei zwei von den 10 Versuchskätzchen, welche per anum die Amoebeninjektion bekommen hatten, wurden vier Tage nach der Infektion die vegetativen Formen der Amoeben in den weichen Stühlen nachgewiesen, worauf wir danach etwa vier Tage lang stets die vegetativen Formen in den Fäces fanden. Aber sie verschwanden allmählich aus dem Katzenfäces, ohne zur Zystenbildung ueberzugehen. Durch den ganzen Verlauf zeigten die Versuchstiere keine dysenterischen Symptome, sie blieben immer gesund. Nach 10 Tagen wurden sie getötet und seziert. Man fand jedoch nirgends einen dysenterischen Herd an der ganzen Dickdarmschleimhaut und keine Amoeben im Gewebe. Drei von den uebrigen acht Versuchstieren bekamen später einige Male die Einspritzung von vegetativen Formen per anum. Doch konnte man keine Infektion nachgewiesen. Die Versuchstiere lebten gesund weiter.

Bei 5 von 13 Tieren, welche mit Zysten gefüttert worden waren, fand man einige Tage lang spärlich Zysten in den Fäces. Nur ein Kätzchen entleerte nach 6 Tagen sich träg bewegende vegetative Formen, welche einige Tage danach aus der Entleerung verschwanden. Die Amoeben, welche die Kätzchen entleerten, sind im allgemeinen denen in den Menschenfäces morphologisch identisch. Ihre Grösse beträgt 12–14μ. In der Ruhe ist das Ento- und Bktoplasma schwer zu unterscheiden. Das Protoplasma ist grobwabig und enthält nur wenig aufgenommene Masse. Der Kern misst durchschnittlich 1.5μ. Im Zentrum besitzt er ein relativ grosses, chromatinreiches Zentriol. Die Bewegung und die Plasmaströmung sind sehr träg.

Die Tabelle der Versuche an den jungen Kätzchen.

Die Tierversuche an den jungen Kätzchen.

Nr.	Körper gewicht.	Infektionsmodus.	Infektion und Inkubationsdauer.	Der Befund der Fäces nach der Infektion		Beobachtungsdauer.	Ausgang.	Sektionsbefund.	Bemerkung.
				makroskopischer	mikroskopischer				
1	450	per anum	4 Tage	breiig-weich	vegetative Amoeben nachweisbar	10 Tage	getötet,	kein Befund an dem Darme.	—
2	510	„	—	—	—	12 „	getötet,	„	Infektionsversuche zweimal angestellt.
3	450	„	—	—	—	17 „	gestorben,	„	—
4	540	„	—	—	—	30 „	lebt,	—	Infektionsversuche dreimal angestellt.
5	500	Per os	—	—	—	31 „	gestorben,	kein Befund an dem Darme.	„
6	620	„	6 Tage	breiig-weich geringe Schleimmasse	vegetative Amoeben nachweisbar	10 „	getötet,	kein Befund am Darme. Amöben nicht nachweisbar.	Infektionsversuche zweimal angestellt.
7	580	„	—	—	—	35 „	lebt,	—	„

Die Tierversuche an den jungen Kätzchen.

Nr.	Körpergewicht.	Infektionsmodus.	Infektion und Inkubationsdauer	Der Befund der Fäces nach der Infektion.		Beobachtungsdauer.	Ausgang.	Sektionsbefund.	Bemerkung.
				makroskopischer	mikroskopischer				
8	500	per anum	6 Tage	breiig-weich geringe Schleimmasse	vegetative Amoeben nachweisbar	12 Tage	gestorben,	Tod durch Marasmus.	Infektionsversuche zweimal angestellt.
9	650	„	—	—	—	35 „	lebt,	—	—
10	570	„	—	—	—	17 „	gestötet,	kein Befund an dem Darme.	—
11	400	Per os	—	—	—	8 „	„	kein Befund an dem Darme.	—
12	420	„	—	—	—	3 „	„	Tod durch Marasmus	—
13	980	„	—	—	—	30 „	lebt,	—	Infektionsversuche dreimal angestellt.
14	380	„	—	—	—	14 „	gestorben,	kein Befund an dem Darme.	—
15	1120	„	—	—	—	40 „	lebt,	—	Infektionsversuche dreimal angestellt.

Die Tierversuche an den jungen Kätzchen.

Nr.	Körpergewicht	Infektions-modus.	Infektion und Inkubations-dauer.	Der Befund der Fäces nach der Infektion.		Beobachtungs-dauer.	Ausgang.	Sektionsbefund.	Bemerkung.
				makroskopischer	miuroskopischer				
16	600	per os	—	—	—	30 Tage	gestorben,	Kein Befund am Darme	—
17	650	„	—	—	—	33 „	getötet,	Kein Befund am Darme	—
18	500	per anum	—	—	—	14 „	lebt,	—	zum Infektionsversuche mit den Dysenterie-amöben verwendet.
19	545	„	4 Tage	wässerig, zum Teil breiig.	vegetative Amoeben nachweisbar.	10 „	getötet,	Unterer Teil des Dickdarms etwas hyperaemisch.	—
20	570	„	—	—	—	20 „	lebt,	—	zum Infektionsversuche mit den Dysenterie-amoeben verwendet.
21	520	per os	—	—	—	14 „	gestorben,	—	—
22	620	„	—	—	—	18 „	lebt,	—	zum Infektionsversuche mit den Dysenterie-amoeben verwendet.
23	600	„	—	—	—	18 „	getötet,	Kein Befund am Darme	Die Infektionsversuche zweimal angestellt.

Als Anreicherungsmethode der Amoebenzysten habe ich die Antiformin- oder Antiformin-Aetermethode, sowie die Ujiharasche Methode miteinander verwendet. Damit fanden wir sehr oft mehrere beschädigten Zysten. Deswegen benutzte ich, wie bei den Infektionsversuchen mit den Dysenterieamoebenzysten, die 0.6%-ige Nacl-Lösung zur Anreicherung. Zuerst löst man die zystenhaltige Kotmasse in der obengeschilderten physiologischen Lösung, dann filtriert man mit zweifach gefalteter Gase ab. Dieses Filtrat wird zentrifugiert und der Bodensatz mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen, bis er relativ rein und frei von kotigem Geruch ist. Je nach dem Zystengehalt der Kotmasse bekommt man eine grosse Anzahl von Amoebenzysten in ganz unbeschädigtem Zustande. Früher schon hatte ich konstatiert, dass die mit Leitungswasser ausgewaschenen Zysten ebenfalls für den Kätzchen gutes Infektionsmaterial bilden.

IV. Morphologische Differenzierung der harmlosen Tetragenaamoben von den anderen parasitären Amoeben.

Hier wollen wir nur die morphologischen Differenzen möglichst kurz hervorheben.

1. Dysenterieamoeba (E. tetragena Viereck).

Viereck, Hartmann, Werner, Akashi, Whitmore, Daring, Kuenen und Schwellengrebel haben diese Amoebenart schon genau beschrieben. Die Grösse ihrer grossen vegetativen Formen beträgt 20–40 μ, die grösste 60 μ, die der kleinen vegetativen Formen gewöhnlich 20–25 μ. Unsere Amoeben sind im allgemeinen kleiner als die Dysenterieamoeben. Die Grösse der grossen vegetativen Formen der harmlosen Tetragenaamoeba beträgt durchschnittlich 17–25 μ und die der kleinen Formen 6–19 μ. Im Gegensatz zu den Dysenterieamoeben ist die Bewegung unserer Amoeben träg, und nur bei der Bewegung kann man das Ektoplasma vom Entoplasma deutlich unterscheiden. Die Plasmaströmung ist sehr langsam und nicht glatt. Im Protoplasma findet man niemals rote Blutkörperchen. Die Kerne der Dysenterieamoeben und der harmlosen Tetragenaamoeben sind ähnlich. Doch lässt sich bei genügender Uebung eine Reihe von charakteristischen Unterscheidungen ausfindig machen, wie ich sie im vorliegenden

Kapitel schon beschrieben habe. Wir werden daher darauf nicht näher eingehen, sondern ich hebe nur hervor, dass man bei der Differenzierung die ganze Struktur des Amoebenleibes immer im Auge zu halten hat.

Die Unterscheidung der beiden Zysten, die der Dysenterie- und der harmlosen Tetragenaamoeben, ist sehr schwer. Man richtet sich also am besten nach den in den Stühlen noch vorhandenen vegetativen Formen und Zysten. Die Grösse der Zysten der Dysenterieamoeba beträgt durchschnittlich 11–14 μ im Durchmesser, die der harmlosen Tetragenaamoeba 8–12 μ. Also ist die letztere im allgemeinen kleiner als die pathogene Art. Craig behauptete, dass die Histolyticazyste reichlich, die Colizyste dagegen keine Chromidien im Körper enthalte und will deshalb durch diese Mengenverhältnisse der Chromidien im Amoebenleibe die Amoebenarten von einander unterscheiden können. Wir können seiner Ansicht nicht vollkommen beistimmen. Soviel aber ist gewiss, dass die abgesonderten Chromidien bei unseren harmlosen Tetragenaamoeben kleiner und geringer an Zahl sind.

2. Entamoeba coli Lösch emend. Schaudinn.

Die vegetativen Formen der Coli- und der harmlosen Tetragenaamoeben besitzen die folgenden Aehnlichkeiten. 1) Die beiden Amoebenarten sind für Menschen und Tiere nicht pathogen, und sie können im gesunden Menschendarme parasitieren. 2) Die morphologischen Eigenschaften, besonders ihre Bewegungsweise, ihre Absonderungsweise des Ektoplasmas und die Struktur des Kerns sind einander bis zu einem gewissen Grade ähnlich. An den Zysten kann man die beiden Amoebenarten sehr leicht unterscheiden. Die Grösse der Colizyste beträgt 14–19 μ im Durchmesser, nach Kuenen und Schwellengrebel 16–26 μ. Also ist diese Zyste bedeutend grösser als die Zyste der harmlosen Tetragenaamoeben. Die ausgebildeten Colizysten enthalten regelmässig acht Tochterkerne. Wenn auch während der Enzystierung der Coliamoeben das vierkernige Stadium vorkommt, so findet man gewöhnlich neben den vierkernigen zugleich achtkernige. Die harmlosen Tetragenaamoeben bilden eine Zyste mit vier Tochterkernen, niemals achtkernige Zysten.

Ueber die Differenzierung der harmlosen Tetragenaamoeben von den sonstigen im Menschendarmkanal parasitierenden Amoebenarten,

wie Entamoeba minuta, E. Hartmanni, E. Williamsi, E. Bütschli und E. Piteti fasse ich mich kurz, da ich leider zu geringe Kenntnis dieser Amoebenarten habe. Darunter besitzt die Entamoeba Hartmanni am ehesten eine Aehnlichkeit mit den harmlosen Tetragenaamoeben, ist aber in verschiedenen Punkten unterscheidbar.

Entamoeba minuta: Elmassian nannte eine neue Amoebenart wegen ihrer geringen Grösse Entamoeba minuta. Nach seiner Beschreibung stimmt sie mit unserer Amoebe nicht überein. Hartmann hielt diese Amoebenart für E. coli. Dagegen fassen Kuenen und Schwellengrebel sie als Entamoeba tetragena auf. Meine Ansicht stimmt mit der der letzteren überein.

Entamoeba Hartmanni nov. spec.: Sie soll sich durch ihre durchgehende Kleinheit (ihre Grösse schwankt zwischen 4–12; 13 μ), ihren Kernbau und ihre sehr charakteristischen dünnen bakterienähnlichen Chromidien in dem Amoebenleibe von der gewöhnlichen Colivarietät unterscheiden. Dieser Prowazeks Befund stimmt in einigen Punkten mit unserem in bezug auf die harmlosen Tetragenaamoeben überein, ohne dass jedoch beide Befunde identisch sind.

V. Schluss.

1. Die harmlose Tetragenaamoeba parasitiert im Darmkanal von Menschen, ohne dass diese bisdahin irgendwelche dysenterische Symptome aufgewiesen hätten.

2. Man kann diese harmlose Tetragenaamoeba morphologisch und biologisch von der Entamoeba tetragena Viereck oder der Entamoeba coli Lösch emend. Schaudinn u. a. unterscheiden.

3. Die vegetative From der harmlosen Tetragenaamoeba kann man in 2 Formen, i. e. grosse und kleine vegetative Form, einteilen. Die grosse vegetative From befindet sich in den natürlich gelassenen oder durch Abführmittel abgeführten diarrhoischen Stühlen. Die kleine Form findet man in den weichen Stühlen. Diese kleine Form kann zum Teil die Zystenbildung übergehen, zum Teil jedoch durch Zweiteilung wieder die kleine Form bilden. Die Zyste kommt in den weichen oder geformten Stühlen in relativ grosser Anzahl vor. Die Zystenbildung geht vor sich, indem die Amoebe sich zunächst von allen fremden Stoffen frei macht, dann relativ wenige kleine Chromidien ausscheidet und schliesslich vier Tochterkerne hervortreten lässt,

doch niemals acht Kerne. Der Modus der Kernteilung kann ungefähr in vier Typen eingeteilt werden.

4. Experimentell kann man diese neuen Art von Tetragenaamoeba von der pathogenen Art leicht unterscheiden. Die Dysenterieamoeba rufen bei den jungen Kätzchen mit den vegetativen Formen per anum in 91%, mit den Zysten per os in 50% die Infektion hervor. Die gleichen Infektionsversuche wurden an 23 jungen Kätzchen, und zwar 10 Versuche mit der vegetativen Form der harmlosen Tetragenaamoebe per anum und 13 Versuche mit den Zysten per os ausgeführt. Zwei der ersteren und eins der letzteren Kätzchen wurden sicher dadurch infiziert, und sie entleerten sich relativ lebhaft bewegende typische Amoeben. Die Fäces der infizierten Kätzchen waren niemals dysenterisch, sondern weich oder dünnbreiig, oftmals geformt, sodass diese Kätzchen noch lange Zeit ohne Beschwerde weiter lebten. Beim Abtöten der Tiere fand man im Darme weder makroskopisch noch histologisch eine dysenterische Veränderung. Die neue Tetragenaamoeba besitzt daher für Menschen und Kätzchen keine Pathogenität.

Herrn Prof. S. Ogawa und Herrn Prof. R. Inada bin ich für die konstanten Anregungen bei meiner Arbeit zu grossem Dank verpflichtet.

Literatur.

1. Akashi, I. Studien über die Morphologie und Entwickelung der Entamoeba coli Lösch emendata Schaudinn in Japan. II. Studien über die Ruhramoeben in Japan und Nordchina. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1913.

2. Craig, Observation upon the morphology of parasitic and curtural amoebae. Journal of med. res. Bd. 26, 1916.

3. Craig, The classification of amoebas with observation on morphology and life cycle of entamoeba coli, craigia hominis and vahlkampfia lobospinosa, Arch. of intern. med. Bd. 13, Nr. 5, 1914.

4. Craig, The differential diagnosis of the intestinal amoebas of man. Arch. of internal med. Bd. 13, Nr. 6, 1914.

5. Darling, Observations on the cyste of entamoeba tetragena. Arch. of intern. med. Bd. 11, 1913.

6. Darling, Budding and ather forms in trophozoites of entamoeba tetragena, simulating the „spore cyst" forms attributet to „entamoeba histolytica". Arch. of internal med. Bd. 11, Nr. 5, 1913.

7. Doflein, Lehrbuch der Protozoenkunde. 1911.

8. Elmassian, Sur une nouvelle espece amibienne chez l'homme: Entamoeba minuta n. sp. Centralbl. f. Bakt. Bd. 52, 1909.

9. Hartmann, Eine neue Dysenterieamoebe, Entamoeba tetragena (Viereck) Arch. f. Schiffs- u- Tropenhyg. Bd. 12. 1908.

10. Hartmann, Untersuchungen über parasitische Amoeben. Arch. f. Protistenk. Bd. 24, 1912.

11. Hartmann u. Whitmore, Untersuchungen über parasitäre Amoeben. Arch. f. Protistenk. Bd. 24. 1912.

12. Kuenen u. Schwellengrebel, Die Entamoeben des Menschen und ihre praktische Bedeutung, Centralbl. f. Bakt. Bd. 71, 1913.

13. Lesage, Note sur les Entamibes dans la dysenterie amibienne des pays chauds. Bull. de la soc. pathol. exot. T. 1. 1908.

14. Methodi Pooff, Ueber die Entwicklungscyclus von Amoeba minuta n. sp. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. Bd. 22, 1911.

15. Martini, Amoebenträger. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. Bd. 12. 1908.

16. Prowazek, Beitrag zur Entamoebafrage. Arch, f. Protistenk. Bd. 22, 1911.

17. Prowazek, Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Entamoeben. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 26, 1912.

18. Schuberg, Die parasitären Amoeben des menschlichen Darms. Centralbl. f. Bakt. Bd. 13, 1893.

19. Schaudinn, Uutersuchungen über die Fortpflanzung einiger Rhizopodien. Arb. a. d. kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 19, 1903.

20. Viereck, Studien über die in den Tropen erworbene Dysenterie. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. Bd. 11, 1907.

21. Von Willer, Ueber den Bau der Amoeben. Arch. f. Protistenk. Bd. 28, 1913.

22. Werner, Studien über pathogene Amoeben. Arch. f. Schiffs und Tropenhyg. Bd. 12, 1908.

23. Whitmore, Parasitäre und frei lebende Amoeben aus Manila und Sangen und ihre Beziehung zur Dysenterie. Arch. f. Protistenk. Bd. 23.

Erklärung der Tafeln.

Tafel I.

Fig. 1–4. Grosse vegetative Form.
Fig. 1. Einkernige Amoebe mit mehrerer aufgenommenen Masse.
Fig. 2. Dgl. mit bakterienhaltiger Vakuole.
Fig. 3. Zweikernige Amoebe (einfache Teilung).
Fig. 4. Vierkernige Amoebe (multiple Teilung).
Fig. 5. Junge Amoeben nach Schizogonie.
Fig. 6. Kern und Protoplasma der grossen vegetativen Amoeba.
Fig. 7–10. Kleine vegetative Form.
Fig. 7. Einkernige Amoebe mit deutlichem Pseudopodium.
Fig. 8. Dgl. mit einigen Bakterien.
Fig. 9. Zweikernige Amoebe, Kern mit Chromatinbrocken im Kernsaft.
Fig. 10. Mehrere Chromidien im Protoplasma.

Fig. 11–42. Zystenbildung.

Fig. 11. Einkernige Zyste mit kleiner zentralen Vakuole. Zystenwand ist nachweisbar.

Fig. 12. Dgl. mit grosser zentralen Vakuole, in Ausbildung begriffen. Zystenwand ist schon ganz ausgebildet.

Fig. 13. Dgl. Kernteilung. Chromidien um die Vakuole herum gelagert.

Fig. 14. Kernteilung ohne grosse zentrale Vakuole.

Fig. 15. Abschnürung des Kerns.

Fig. 16. Spindelbildung des Kerns.

Fig. 17. Zweikernige Zyste: Kern noch dicht nebeneinander. Zentralvakuole schon verschwunden.

Fig. 18. Dgl. Einer der Kerne in Teilung.

Tafel II.

Fig. 19–22. Einfache Teilung des Kerns.

Fig. 19–20. Einfache Zweiteilung des Kerns.

Fig. 21–22. Die Zyste mit zwei Kernen, die nach der einfachen Teilung entstanden sind.

Fig. 23–26. Aus sogenannter Degenerationsform ausgehende Kernteilung.

Fig. 23–24. Kern mit vier Chromatinbrocken an der Kernmembran.

Fig. 25. Aufgequollener Kern mit vier Tochterkerne.

Fig. 26. Nach dem Verschwand der Kernmembran sind die vier Tochterkerne in der Zyste entstanden.

Fig. 27–30. Aus den Chromatinbrocken im Protoplasma entstehen ebenfalls vier Tochterkerne.

Fig. 27–28. Angeschwollener Mutterkern und die Chromatinbrocken im Protoplasma.

Fig. 29–30. Aus den Chromatinbrocken entstehen vier Tochterkerne.

Fig. 31. Zweikernige Zyste. Die Kernmembran einer Kern ist dünn, und die Kerne enthälten einige Chromatinbrocken.

Fig. 32. Dgl. Mit einem Haufe von Chromidien.

Fig. 33. Dreikernige Zyste, Spindelbildung und Reduktionsteilung?

Fig. 34. Dgl. Karyosomteilung.

Fig. 35. Zweimalige Reduktionsteilungen der Kerne.

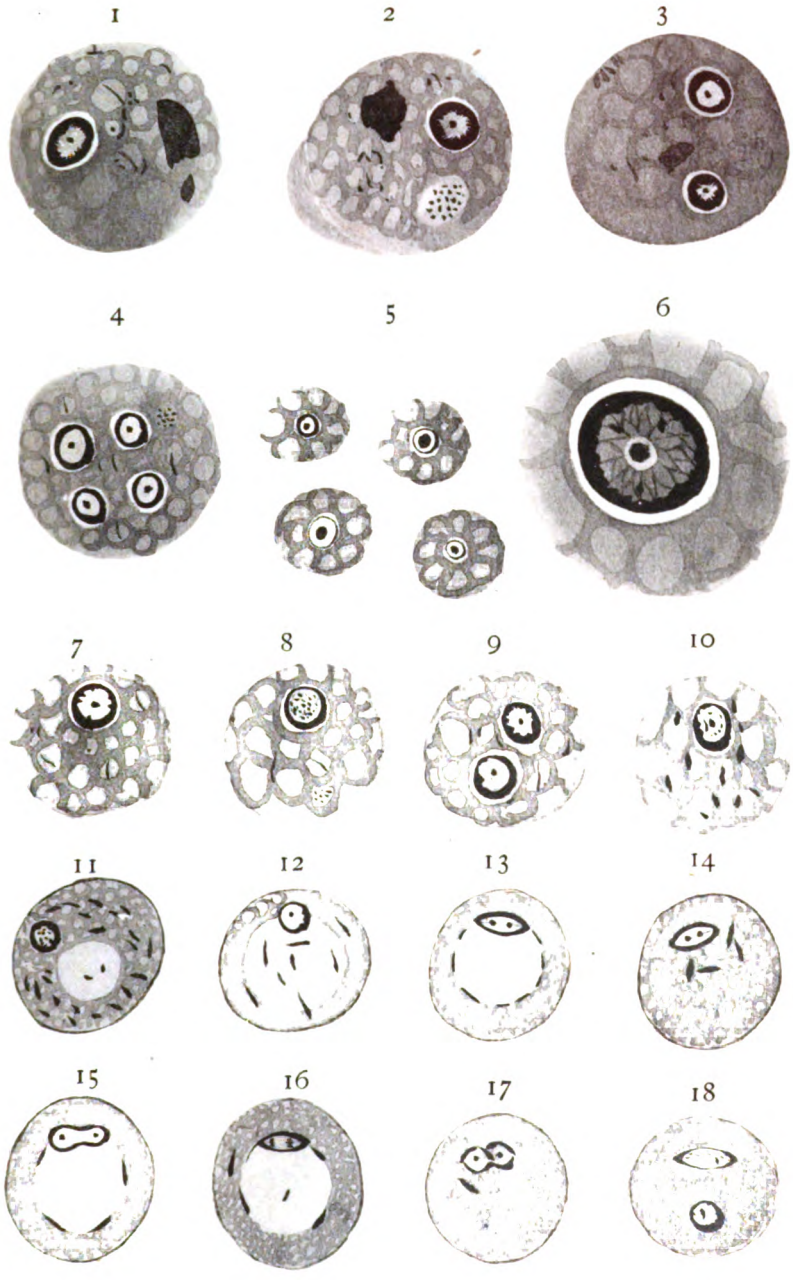
Fig. 36. Reduktionsteilung des Kerns.

Fig. 37. Spindelbildungen der zwei Kerne.

Fig. 38. Dreikernige Zyste, einer ist sehr klein.

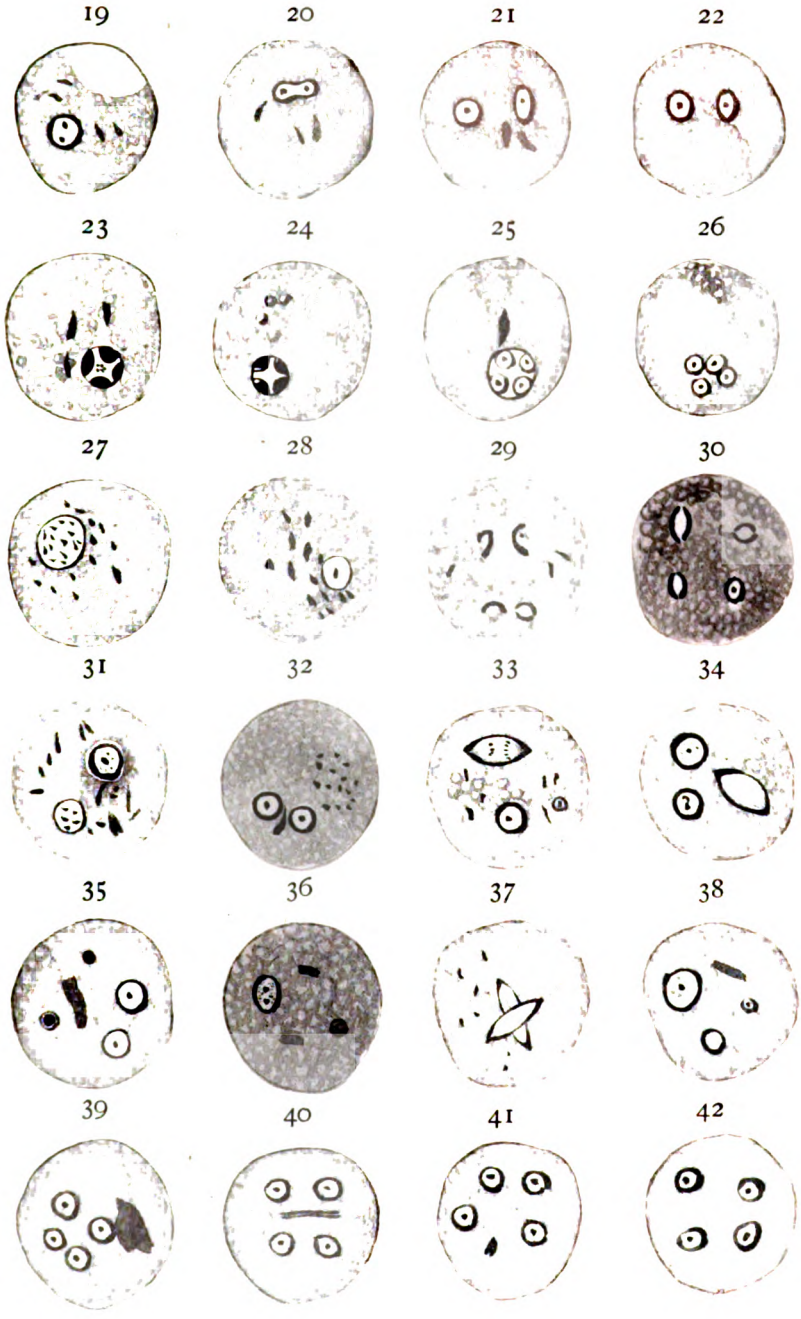
Fig. 39–42. Vierkernige Zysten mit oder ohne Chromidien.

Tafel I.



SHIMURA.

Tafel II.



SHIMURA.

UNIV. OF CALIFORNIA

Aus der 1. med. Klinik der Kaiserlichen Universität Kyushu zu Fukuoka, Japan.
(Direktor: Prof. Dr. Ryokichi Inada.)

Ueber die Encystierung der Dysenterieamöben in vitro.

Von

Dr. **Kazuyoshi Yoshida,**

Assistent der Klinik.

Die bisherige Literatur lehrt uns, dass die vegetative Form der Dysenterieamöbe ausserhalb des Wirtes schon in einigen Stunden zugrunde geht, und dass sie keine Cyste bildet. Seit einem Jahre beschäftigte ich mich viel mit der Reinzüchtung der Dysenterieamöben, aber leider ohne Erfolg. Indessen gelangte ich im Januar 1917 zu dem Ergebnis, dass die grosse vegetative Form der Dysenterieamöbe stets in eine kleine vegetative Form übergeht und zuweilen eine vierkernige Cyste in vitro bildet, und dass sie dabei mehr oder weniger Wucherung zeigt, wenn man einen blutigschleimigen Stuhl in unten näher zu erwähnender Weise in vitro aufbewahrt. Auf Grund dieses experimentellen Ergebnisses glaube ich schliessen zu dürfen, dass die Cystenbildung aus der vegetativen Form der Dysenterieamöbe in der natürlichen Aussenwelt ebenso geschieht wie im Körper eines Wirtes, und dass diese neugefundene Tatsache für die Prophylaxis dieser Krankheit von grosser Bedeutung ist. Obgleich ich dieses Studium noch weiter fortzusetzen beabsichtige, so will ich das bisherige Ergebnis unserer Experimente mitteilen.

Material und Untersuchungsmethode.

Wir wollen hier unseren Grundgedanken, welcher uns zu diesem Versuche führte, näher erörtern. Dass die Amöben in blutigschleimi-

gem Stuhl nach der Ausscheidung aus dem Kranken sich selbst überlassen absterben, ist vielleicht darauf zurückzuführen, dass die Bakterien im Stuhl wuchern und so das Weiterleben der Amöben verhindern. Wir kamen auf diesen Gedanken auf Grund von Beobachtungen über die Bebrütungsversuche der Lungendistomen. Wenn man dem Sputum, welches die Eier von Lungendistomen enthält, Leitungswasser hinzufügt, es dann in geeigneter Temperatur aufbewahrt und täglich das obenstehende Wasser erneut, so kommen die Miracidien nach einer bestimmten Zeit zur Entwicklung. Wenn man aber das Wasser nicht erneut, so fault das Wasser, und die Eier sterben ab. In Analogie dazu bewahrten wir eine ganz kleine Menge blutigschleimigen Stuhls in einer relativ grossen Menge Nährflüssigkeit auf und erneuerten diese darüber stehende Nährflüssigkeit beständig mittelst einer bestimmten Vorrichtung.

Das Material zu meinen Untersuchungen war der blutigschleimige Stuhl eines Kranken, der jahrelang von mir selbst in unserer Klinik beobachtet worden ist. Trotz verschiedener Behandlung entleerte er niemals normal geformten Stuhl. Sein Stuhl war immer breiig oder blutigschleimig. Man konnte stets zahlreiche grosse vegetative Formen, nie aber eine Cyste und andere Arten von Amöben nachweisen.

Als Nährflüssigkeit benutzte ich anfangs verschiedene Flüssigkeiten, wie Leitungswasser, Ringersche Lösung, physiologische Kochsalzlösung, Ascitesflüssigkeit, verdünnte Bouillonlösung usw. Sie waren aber alle nicht befriedigend. Später kam eine Mischung von 1 Teil Pferdeserum und 4 Teilen Ringerscher Lösung, zuweilen mit Zusatz von roten Blotkörperchen zur Anwendung. Erst damit war ein guter Erfolg zu verzeichnen.

Der Versuchsapparat wird auf der Temperatur von 22°–27°C gehalten. Bei dieser Temperatur ist die Bacterienwucherung relativ gering, die Amöben kriechen meist mit glasiger Ektoplasmaabsonderung umher, und die Vacuolenbildung ist geringer als bei höherer Temperatur. Die Beschaffenheit des Stuhls ist für das Gelingen dieses Versuches massgebend. Blutigschleimiger Stuhl mit reichlichen Amöben ist am geeignetsten. Mit dem kotigen Teile gelingt der Versuch nicht leicht, vielleicht wegen der Spärlichkeit der Amöben und ausserdem wegen der reichen Darmflora. Man nimmt hanfkorngrosse Stückchen aus den blutigschleimigen Stuhl, bringt sie auf den Boden des Reagenzglases und führt die Nährflüssigkeit mittelst einer best-

immten Vorrichtung konstant zu. Wenn man zu viel blutigschleimigen Stuhl nimmt, so gelingt der Versuch nicht besonders.

Textfig. 1 und 2 stellen je einen zu unserem Verfahren nötigen Apparat dar. A ist ein Kolben, welcher als Reservoir dient. B ist ein Trichter mit sterilisiertem, entfettetem Wattestöpsel. C ist eine Glasröhre verbunden mit einem Gummirohr in I, durch welche die Nährflüssigkeit aus dem Reservoir strömt. D ist eine Klemme, mittelst deren man die Strömungsgeschwindigkeit der Nährflüssigkeit

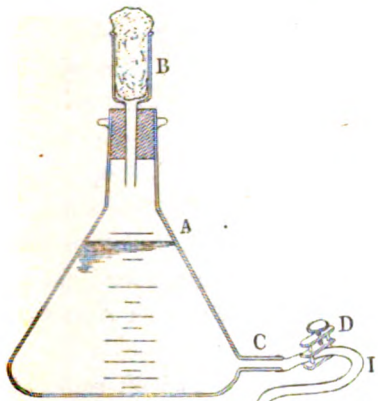
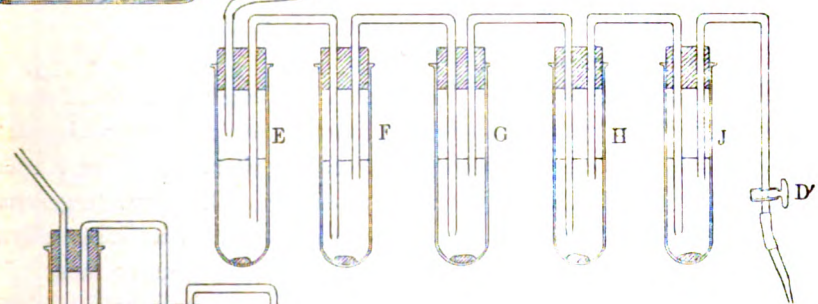


Fig. 1.



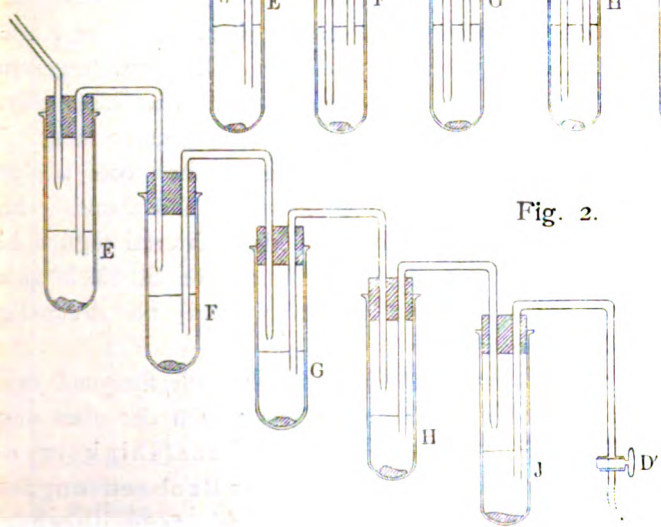


Fig. 2.

reguliert. E, F, G, H, J sind gewöhnliche kleine Centrifugengläser mit Gummistöpseln, die, wie die Figur zeigt, mittelst Glascapillaren untereinander verbunden sind. D′ ist eine Klemme, welche das Zurückströmen der Nährflüssigkeit beim Entfernen des einzelnen Reagenzglases verhindern soll. Eine zuführende Capillare wird in die Tiefe der Nährflüssigkeit eingetaucht, während die andere abführende mehr oberflächlich in die Flüssigkeit eintaucht. Auf diese Weise findet eine Erneuerung der Flüssigkeit gleichmässig statt. Auch hat man kein Abströmen der Amöben zu befürchten. In dieser Hinsicht ist der Apparat nach Fig. 1 geeigneter als der nach Fig. 2. Vor dem Versuch wird der ganze Apparat vollkommen sterilisiert, dann A mit Nährflüssigkeit gefüllt. In jedes Reagenzglas kommt eine geringe Menge blutigschleimiger Fäces und darüber die Nährflüssigkeit oder Ringersche Lösung, worauf dann alles mit einem Gummistöpsel dicht verschlossen wird. Man legt den Kolben etwas höher als die übrigen Reagenzgläser und reguliert mit der Klemme D die Strömungsgeschwindigkeit. Apparat nach Fig. 1 ist bequemer zu handhaben. Beim Anfertigen der Präparate entfernt man das Reagenzglas vom Apparate und nimmt das Material vom Boden des Reagenzglases. Beim Anfertigen der Strichpräparate haften die Materialien sehr oft schlecht an den Deckgläsern, sodass man vorher Eiweissglycerin auf die Deckgläser zu streichen hat.

Nach einer bestimmten Zeit nahm ich einen geringen Teil des blutigschleimigen Stuhls aus dem Apparate heraus und beobachtete die Amöben einerseits im frischen Zustande in einem heizbaren Kasten, anderseits in fixierten und gefärbten Präparaten. Die Fixation geschah wie gewöhnlich in Sublimatalkohol, die Färbung mit Eisenhämatoxylin nach Heidenhain sowie Delafield. Diese Untersuchung der Amöben im frischen und fixierten Zustande geschah bald alle fünf Stunden, bald zweimal täglich, nämlich morgens und abends. Man muss daher mehrere Proben anstellen, um das Material täglich hintereinander untersuchen zu können, da die Menge des Stuhls in einem Reagenzglas sehr gering ist und sie nach zwei- bis dreimaliger Untersuchungen verbraucht ist.

Seit Januar dieses Jahres habe ich die Versuch fünf und zwanzigmal angestellt und zwar neunzehnmal genau nach der oben angegebenen Methode. Die Dauer der Lebensfähigkeit der Dysenterieamöben schwankte bei dieser Beobachtungsmethode zwischen 72 und 36 Stunden. Sie betrug durchsch-

Die Lebensdauer der Entamoeba tetragena in der Nährflüssigkeit.

Versuchs-nummer.	Datum.	Beschaffenheit des Stuhls.	Nach 12 Std.	Nach 24 Std.	Nach 36 Std.	Nach 41 Std.	Nach 48 Std.	Nach 55 Std.	Nach 60 Std.	Nach 72 Std.	Bemerkungen.
1	2.30 P.M. 25/I	blutigschleimig.	+	+	+	+	+	+	—	—	
2	12.0 M. 27/I	"	+	+	+	+	+	—	—	—	
3	3.0 P.M. 2/II	"	+	+	+	+	+	—	—	—	
4	11.0 A.M. 6/II	"	+	+	Material Mangelhaft —	—	—	—	—	—	mit Zusatz von roten Blutkörperchen.
5	5.30 P.M. 6/II	"	+	+	+	+	+	—	—	—	
6	12.0 M. 9/II	"	+	+	+	+	+	+	+	+	
7	10.40 A.M. 13/II	"	+	+	+	+	+	+	—	—	
8	4.10 P.M. 16/II	"	+	+	+	+	—	—	—	—	Die Amoeben starben nach 41 Std. infolge von Temperatursteigerung 36°C
9	10.0 A.M. 17/II	"	+	+	+		—	—	—	—	
10	10.40 A.M. 18/II	Schleimig.	+	—	—	—	—	—	—	—	Von Anfang an waren die Amöben sehr spärlich nachweisbar.
11	4.30 P.M. 20/II	blutigschleimig	+	+	+	+	+	—	—	—	
12	11.50 A.M. 22/II	"	+	+	+	+	+	— 51 Std.	—	—	
13	2.0 P.M. 24/II	"	+	+	+	+	+	+	—	—	
14	5.0 P.M. 26/II	"	+	+	+	+	+	+ 56 Std.	—	—	
15	10.0 A.M. 3/III	"	+	+	+	+	+	+	—	—	
16	9.0 A.M. 4/III	"	+	+	+	+	+	+	—	—	
17	11.0 A.M. 6/III	breiigkotig.	+	+	—	—	—	—	—	—	Von Anfang an waren die Amöben äusserst spärlich nachweisbar.
18	2.0 P.M. 16/III	blutigschleimig.	+	+	+	+	+	+	—	—	
19	2.0 P.M. 2/III	breiigkotig.	—	—	—	—	—	—	—	—	Keine Amoebe im Material zu finden.

nittlich 51 Stunden, wie die folgende Tabelle zeigt. Sechsmal stelllte ich die Versuche unter verschiedenen anderen Bedingungen (z.B. anaerober Versuch, bald mit Zusatz von 1% Borsäure zur Nährflüssigkeit, bei Körper- sowie Zimmertemperatur usw.), aber ohne Erfolg. Diese verschiedenen Bedingungen sind noch eingehender zu untersuchen.

Die Veränderung der morphologischen Eigenschaften der vegetativen Form der Entamöba tetragena in der Nährflüssigkeit:

Die Absonderung von Ekto- und Entoplasma ist in allen Stadien deutlich. Bei ungeschickter Technik (z.B. bei höherer Temperatur, wenn die Bacterien reichlich vorhanden sind, bei verschiedenen anderen Nährflüssigkeiten) sieht man eine grosse Anzahl von Amöben, welche das mächtig entwickelte Entoplasma, aber geringes oder fast kaum sichtbares Ektoplasma zeigen. Manchmal zeigt die Amöbe auch grösseren wabenartigen Bau wie Fig. 11. Doch ist dies keine normale Wabenstruktur, sondern es handelt sich hier um mehrere Vacuolen. Diese Form erinnert an die Degenerationsform von Hartmann.

Die Bewegung geschieht in der Regel durch die sogenannten Bruchsack-Pseudopodien, ausser vor der Encystierung und vor dem Absterben. Man findet häufig innerhalb ca. 5 Stunden nach der Anstellung des Versuches, besonders bei Körpertemperatur, eine andere Art amöboider Bewegung, welche darin besteht, dass die Amöbe mittelst eines einzigen homogenen Pseudopodiums nach einer bestimmten Richtung fortkriecht.

Nach den obigen allgemeinen Bemerkungen gehen wir zur Beschreibung der morphologischen Eigenschaften der Amöben in den verschiedenen Stadien über, da die Amöben mit jedem Versuche bestimmte fortlaufende Veränderungen zeigen.

GRÖSSE DER AMÖBEN. Die Veränderung der Grösse ist auffallend. Ich habe die Grösse von je 30 Amöben in frischen und gefärbten Präparaten in verschiedenen Zeiträumen gemessen. Bekanntlich unterscheidet man bei der vegetativen Form der Dysenterieamöben eine grosse und eine kleine. Die grosse vegetative Form geht in die kleine vegetative Form über, um schliesslich die Cyste zu

Tabelle der morphologische Veränderung der E. tetragena in der Nährflüssigkeit. (1)

	In den frischen Präparaten.				In den gefärbten Präparaten.						
	Grösse (μ)	Absonderung von Ekto- u. Entoplasma	Bewegung: Bruchsack-Pseudopod.	Bewegung: Fliessend	Grösse (μ)	Kerngrösse (μ)	Rundlichkeit.	Caryosom	Reticulm des Kernes	Aussenchromatin	Chromidien
Vor der Anstellung des Versuches	Max. 33.0 μ Min. 12.0 μ d.s. 26.5 μ	+	+	+	Max. 22.7 Min. 13.4 d.s. 18.3	5.0 3.4 4.0	+	+	meist deutlich	+	–
nach 5 Stunden	Max. 27.0 Min. 16.0 d.s. 20.5	+	+	+	Max. 16.8 Min. 11.8 d.s. 14.7	4.2 2.5 3.4	50% +	+	85% etwas undeutlich	+	–
nach 21 Std.	Max. 22.5 Min. 15.0 d.s. 18.9	+	+	–	Max. 13.4 Min. 10.1 d.s. 12.0	5.9 1.7 3.7	20% +	meist +	undeutlich	+	50% +
nach 26 Std.	Max. 22.5 Min. 11.5 d.s. 16.2	+	+	–	Max. 15.1 Min. 10.1 d.s. 11.8	5.0 2.1 3.7	83% +	+	etwas undeutlich	+	70% +
nach 45 Std.	Max. 21.0 Min. 7.5 d.s. 15.3	+	+	–	Max. 13.4 Min. 10.1 d.s. 11.2	4.2 2.5 3.5	75% +	meist +	undeutlich	+	meist –
nach 51 Std.	Max. 19.5 Min. 9.0 d.s. 13.8	+	+	–	Max. 14.3 Min. 10.1 d.s. 12.5	5.0 3.4 4.2	65% +	+	etwas deutlich	+	25% +
nach 72 Std.	Max. 15.0 Min. 7.5 d.s. 11.6	–	–	–	Max. 12.6 Min. 7.7 d.s. 10.5	—	Vierkernige Cystenbildung.				

d.s. = durchschnittlich

Tabelle der morphologische Veränderung der E. tetragena in der Nährflüssigkeit. (2)

	In den frischen Präparaten.				In den gefärbet Präparaten.						
	Grösse (μ)	Bewegung: Bruchsack-pseudpod.	Bewegung: Fliessend	Absonderung von Ekto u. Entoplasma	Grösse (μ)	Kerngrösse (μ)	Rundlichkeit	Caryasom.	Reticulum des Kernes	Aussen-chromatin	Chromidien
Vor der Austellung des versuches	Max. 34.5 Min. 19.5 d.s. 27.4	+	+	+	Max. 25.2 Min. 20.2 d.s. 21.8	5.3 3.5 4.2	+	+	deutlich	+	–
n. 17 Std.	Max. 30.0 Min. 10.5 d.s. 19.9	meist +	+	selten +	Max. 26.0 Min. 12.6 d.s. 17.4	5.9 2.1 4.7	90% +	+	60% undeutlich	+	10% +
n. 22 Std.	Max. 24.0 Min. 15.0 d.s. 19.2	+	+	–	Max. 21.0 Min. 10.9 d.s. 15.3	4.2 3.4 3.9	85% +	meist +	85% undeutlich	+	15% +
n. 41 Std.	Max. 22.5 Min. 13.5 d.s. 18.1	+	+	–	Max. 15.1 Min. 11.8 d.s. 13.0	5.0 4.2 4.5	meist +	85% +	60% undeutlich	+	30% +
n. 47 Std.	Max. 21.0 Min. 15.0 d.s. 17.6	+	+	–	Max. 12.4 Min. 10.5 d.s. 11.8	5.0 3.4 4.1	60% +	+	meist undeutlich	+	60% +
n. 51 Std.	Max. 21.0 Min. 12.0 d.s. 16.0	+	+	–	Max. 12.6 Min. 8.4 d.s. 11.1		Die Kerne sind meist pyknotisch gefärbt.				

bilden. Man ersieht aus den Tabellen deutlich, dass sich die Amöben in allen Versuchen in der Nährflüssigkeit mit der Zeit allmählich verkleinern. Die Verkleinerung geschieht je nach den äusseren sowie inneren Umständen (wie Temperatur, Gehalt der Faeces an Bakterien, Geschwindigkeit des Nährflüssigkeitsstroms, Licht usw.) bald schnell, bald langsam, sodass man eine absolute durchschnittliche Grösse in einem bestimmten Zeitabschnitt des Versuches nicht angeben kann. Doch ist die Grösse der verkleinerten Amöben im letzten Stadium im allgemeinen konstant. Die Grösse beträgt dann in den frischen Präparaten durchschnittlich 13μ bis 15μ, die kleinste 7,5μ.

Als Verkleinerungsmodus habe ich die folgenden vier Arten festgestellt.

1. Es fehlt an der Hinterseite einer langgestreckten, mittelst eines einzigen Pseudopodiums fortkriechenden Amöbe eine erkennbare Zellwand, und das körnige Entoplasma scheint unmittelbar mit dem äusseren Medium in Berührung zu stehen (Fig. 14). Dieser Befund deckt sich vollkommen mit der Beschreibung von Kuenen und Schwellengrebel (1913) in ihrer Abhandlung „über die Histolyticaform der Entamöba tetragena". Sie haben aber ihren Befund nicht gedeutet. Ich habe herausgefunden, dass diese hintere Partie besonders klebrig ist und einerseits mit Hilfe ihrer Klebrigkeit zur Aufnahme der verschiedenen Nährstoffe, wie roter Blutkörperchen und Bakterien usw. und anderseits zur Ausscheidung des Exkretes dient. Den Vorgang der Aufnahme kann man im frischen Präparate leicht verfolgen, indem man von einer Kante des Deckglases aus mittelst einer feinen Pipette einen Tropfen Blut eingiesst. Die Verkleinerung geschieht dadurch, dass die Granula durch diese Porte nach aussen ausscheiden.

2. Die einkernige Amöbe wird langgestreckt und verliert die Bewegung, ohne aber dabei Kugelgestalt anzunehmen, schnürt sich weiter in der Mitte allmählich ein und teilt sich in zwei gleiche Teile. Das kernhaltige Individuum wieder fängt an sich zu bewegen und kriecht weiter fort, während das andere schrumpft und schliesslich verschwindet (Fig. 15 a, b, c und 16).

3 a. Man sieht nicht selten ein knospenartiges Gebilde an einer oder einigen Stellen der Körperoberfläche der Formen im Stadium der Kernveränderung. Diese Knospen schnüren sich schliesslich vom

Körper der Amöben ab. Das geschieht inmitten der Bewegung mit Pseudopodien (Fig. 17–19).

3b. Ein ähnlicher Vorgang geht bei den kleinen Formen, besonders kurz vor dem Absterben oder vor der Encystierung von statten. Die Amöben kugeln sich ab und bewegen sich nicht mehr, wenn die Bedingungen für das Leben der Amöben ungünstig sind, wobei, sich ein Plasmabuckel vorwölbt und abschnürt (Fig. 20–22). Man trifft zuweilen diese Buckelbildung an verschiedenen Stellen der Körperoberfläche an. Die periphere Chromatinzone des Kernes wird infolge des cyklischen Vorgangs allmählich breiter, worauf der Kern dann grosse Mengen Chromatin an das Plasma abgibt. Diese Chromatinbrocken nehmen nach und nach im Plasma zu und vermehren sich so stark, dass sie schliesslich in Gestalt von Chromidien das ganze Plasma erfüllen, während der Kern selbst schliesslich degeneriert. Der degenerierte Kern liegt ganz peripher und ist in Gestalt einer schwach gefärbten platten Scheibe oder als eine unregelmässig gestaltete Kernmembran allein zu finden. Die abschnürten Kügelchen sind 3μ bis 8μ gross und mässig stark lichtbrechend. Sie sind zum Teil gelblich gefärbt, enthalten zuweilen Vacuolen im Innern und sind bald hyalin, bald granuliert. Die gefärbten nehmen im allgemeinen Hämatoxylin intensiver auf und zeigen zuweilen Chromatinmasse (Fig. 21 u. 22).

Dieser Vorgang ähnelt sehr dem Vorgange der Beschreibung von Schaudinn und Hartmann über die Cystenbildung der Entamöba histolytica. Dr. Akashi aus unserer Klinik und andere Autoren sahen früher ebenfalls einen solchen Vorgang bei der Tetragenaamöbe. Wir halten diesen Vorgang für einen Verkleinerungsprozess der Amöba.

4. Vor der Encystierung teilt sich die Amöbe in zwei Tochteramöben. Es ist möglich, dass es sich bei diesem Teilungsmodus um einen Vermehrungsvorgang handelt. Da die Amöben aber dadurch kleiner werden, so habe ich diesen Vorgang auch hierher gezählt.

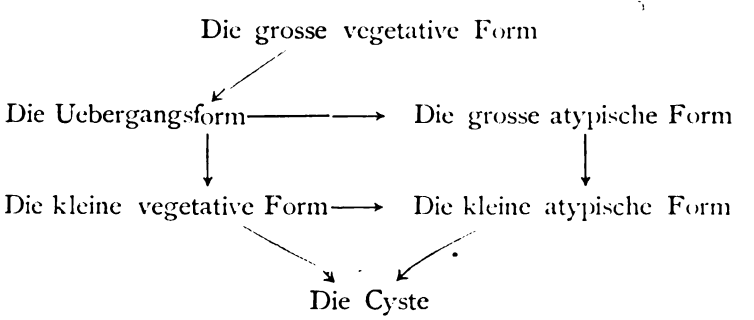
Wir können bei den Dysentericamöben in Bezug auf das Verhalten des Protoplasmas und des Kernes seches Hauptformen unterscheiden.

Die typischen Formen
1. Die grosse vegetative Form.
2. Die vegetative Uebergangsform. (d.h. Die vegetative Form im Stadium der Kernveränderung).
3. Die kleine vegetative Form.

Die atypischen Formen { 4. Die grosse atypische Form.
5. Die kleine atypische Form.
6. Die Cyste.

Man kann die unter 2, 3, 4 und 5 gehörenden Formen wieder in chromidienhaltige und nichtchromidienhaltige unterscheiden.

Das folgende Schema zeigt den Uebergang der grossen vegetativen Formen in die Cyste.



1. Die grosse vegetative Form.

Die grosse vegetative Form trifft man bekanntlich im blutigschleimigen Stuhl. Der Kern besitzt meist den typischen Charakter der Tetragena, wie ihn Hartmann schon beschrieben hat. Ich fasse mich deshalb in der Beschreibung dieser Form ganz kurz. Der Kern stellt sich als ein prall kugeliges Bläschen dar und zeigt eine deutliche Scheidung zwischen Aussenkern und Caryosom. An der inneren Seite der Kernmembran befinden sich viele kleine Chromatinkörner. In der achromatischen Zone des Aussenkerns befindet sich ein wabiges Lininwerk, in dem chromatische Köorner eingebettet sind. Die chromatische Substanz befindet sich häufig an der äusseren Grenze des Caryosomhofes, in dessen Zentrum ein Centriol wahrzunehmen ist (Fig. 1 und 28–31).

2. Die Uebergangsform.

Einige Stunden nach der Anstellung der Versuchen stellt sich eine morphologische Veränderung an den Amöben, besonders an den Kernen, ein Dieses Stadium habe ich das Uebergangstadium oder das Stadium der Kernveränderung genannt (Fig. 2–4). Die Grösse dieser Form beträgt 18 μ – 30 μ.

In den frischen Präparaten sieht der Kern wie vergrössert aus, da

er sich bei der Bewegung der Amöben etwas abplattet. In den fixierten und gefärbten Präparaten nimmt man aber keine Vergrösserung des Kernes wahr. An der inneren Seite der Kernmembran nimmt die Chromatinmasse deutlich zu, sodass man den Kern leichter finden und die Kerngrenze schärfer erkennen kann (Fig. 52). Der Kern verändert mit der Strömung des Plasmas leicht seine Form. Die Granula im Entoplasma nehmen an Zahl zu, und das Entoplasma ist jetzt granulareicher als früher, aber arm an Vacuolen. Die Bewegungen sind anfangs lebhalt, mit der Zeit werden sie etwas träger. Die Amöben werden in diesem Stadium sehr oft in zusammengedrängten Haufen angetroffen.

In den gefärbten Präparaten ist der Kern gewöhnlich kreisrund aber zuweilen birnförmig, selten polygonal und lagert meist excentrisch an der Grenze des Ekto- und Entoplasmas. Er ist im allgemeinen chromatinreich. Manchmal wird der Kern diffus intensiv gefärbt; Man kann aber Caryosom, Kernmembran usw. deutlich erkennen, wenn man das Präparat stärker entfärbt. Der Bau des Kernes ist etwas verschwommener als früher. Charakteristisch ist in diesem Stadium die Vergrösserung des Caryosoms. Im Centrum ist ein Centriol wahrzunehmen. Man kann in diesem Stadium verschiedene Stadien des cyklischen Vorgangs am besten verfolgen (Fig. 32–49). Die Chromatinmasse des Aussenkernes ist besonders gut entwickelt. Ihre Form ist brocken-, halbmond- oder ringförmig. Das wabige Netzwerk des Kernes ist in diesem Stadium im allgemeinen nur wenig deutlich zu erkennen. Das Protoplasma lässt sich mit Hämatoxylin und Orange brauner färben. Das ist auf den Chromatinreichtum des Plasmas zurückzuführen, der durch das Uebergehen des Kernchromatins in das Plasma infolge eines cyklischen Vorgangs zustande kommt. Die Morphologie der hier beschriebenen Amöben deckt sich mit Hartmanns Abbildungen (Fig. 11a, c, d im Archiv für Protistenkunde Bd. 18) der Entamöba histolytica. Man trifft ausserdem in diesem Stadium verschiedene atypisch gebaute Kerne an. Darauf werden wir später genauer eingehen.

3. Die kleine vegetative Form.

Die oben beschriebenen Formen gehen nach 15 bis 25 Stunden in die kleinen vegetativen Formen über (Fig. 5, 6, 53 und 54). Sie sind die im kotigen Teile des Stuhls im Reconvalescenzstadium der

Amöbendysenterie anzutreffenden kleinen Amöben, die Dr. Akashi aus unserer Klinik als eine kleine vegetative Form und Kuenen und Schwellengrebel als eine Minutaform beschrieben haben. Auf die Beschreibung ihrer Morphologie werden wir nicht eingehen. Die Grösser diese Form beträgt 10μ–18μ

4. Die grosse atypische Form und die kleine atypische Form.

Man findet zuweilen im weiteren Verlaufe unter den Uebergangsformen und den kleinen vegetativen Formen eine grosse Anzahl von Individuen mit abweichenden Protoplasma- und Kernverhältnissen. Die Veränderung des Kernbaues dieser Amöben ist besonders auffallend. Ich habe diese grossen Individuen, die aus der Uebergangsform entstanden sind, die grosse atypische Form (Fig. 55–59) und die aus der kleinen vegetativen Form hervorgegangene Form die kleine atypische Form (Fig. 60–62) genannt. Die grosse atypische Form geht im weiteren Verlaufe in eine kleine atypische Form über. Diese beiden atypischen Formen stimmen in der Struktur des Kernes und Plasmas miteinander überein. Abweichend zwischen beiden Formen ist nur, dass die kleine atypische Form zuweilen in eine Cyste übergeht, während die grosse atypische Form in eine Cyste nicht direkt übergeht, sondern vorher in die kleine atypische übergeht. Man kann daher das Kernteilungsbild häufiger bei jener als bei dieser finden. So führe ich die beiden Formen zusammen anf.

Dir Kern erleidet eine eigentümliche Veränderung, wenn die Verhältnisse der Umgebung für die Amöben ungünstig sind. Der Kern schrumpft oder quillt enorm auf und wird polygonal, hantel-, halbmond- oder hufeisenförmig. Man kann hier keine bestimmte Gestalt des Kernes angeben. Es gibt einige, bei denen das Centriol fehlt und das Caryosom hypertrophiert ist (Fig. 50, 60 und 55). Bald trifft man Kerne, bei welchen das Caryosom allmählich verschwommen oder eine Spur davon noch wahrnehmbar ist und nur Kernmembran mit relativ reichlichem Chromatin noch zurückgeblieben ist (Fig. 57, 58 und 61). Bald sieht man Amöben mit hypertrophiertem polygonalen Caryosom, in dessen Umgebung sich reichlich Chromatin befindet, was das Vorhandensein der Kernmembran schwer erkennbar macht (Fig. 51 und 56). Bald findet man den Kern nicht mehr, aber

nur Chromatinmasse im Protoplasma. Ich konnte an solchen Gebilden in gefärbten Präparaten oft die Pseudopodien wahrnehmen. Zwischen diesem atypischen und typischen Kernbau gibt es verschiedene Uebergangsbilder.

Die beiden atypischen Formen zeigen in frischen Präparaten die Sonderung des Ektoplasmas vom Entoplasma. Bei der Bewegung bilden sie breitlappige Pseudopodien, die aus hyalinem Ektoplasma bestehen. Im fixierten Präparate zeigt das Plasma stets wabige Struktur. Das Wabenwerk ist im Plasma ungleichmässig verteilt. Das der grossen atypischen Form ist gröber und undeutlicher als das der typischen Formen. Das Plasma der kleinen atypischen Formen ist intensiver als das der normalen Formen gefärbt.

Die Morphologie der hier beschriebenen Amöben mit atypischem Bau des Kernes deckt sich vollkommen mit der Beschreibung von Schaudinn sowie den Abbildungen von Hartmann von einem Stadium der Entamöba histolytica. Unsere Amöben ähneln den Degenerationsformen der E. tetragena von Hartmann, sind aber durch die Art der Bewegung und die Scheidung des Ekto- und Entoplasmas zu unterscheiden. Sie zeigen niemals die von Hartmann bei den Degenerationsformen beschriebene, nach einer Richtung strömende Bewegung. Wir haben sie deswegen hier als Amöbe mit atypischem Bau des Kernes beschrieben. In diesen Amöben erkennt man sehr oft chromidienbildung.

5. Chromidien und Cystenbildung.

Die Uebergangsformen, die kleinen vegetativen Formen und die beiden atypischen Formen gehen häufig mit Ausscheidung von Chromidien im Plasma in die Chromidialtiere über.

Die Uebergangsformen und die grossen atypischen Formen gehen in die grossen (Fig. 73–76, 122 und 128) und die kleinen vegetativen Formen und die kleinen atypischen Formen in die kleinen Chromidialtiere über (Fig. 7, 77, 78 und 124). Die im vorigen Abschnitt erwähnten Gestalt- und sonstigen Veränderungen des Kernes sind meistens als eine Vorstufe der Chromidienbildung zu betrachten, wenn man von den von der Kernteilung herrührenden absieht. Es ist selbstverständlich, dass der Kern in diesem Stadium verschiedene Beschaffenheit, d.h. geringe Veränderung (z.B. bei den Kernen der Uebergangsform und der kleinen vegetativen Form) bis zur Degene-

ration (z.B. beim Kerne der atypischen Form) zeigt, da die Chromidien durch die starke Anhäufung des Kernchromatins im Protoplasma entstehen und die Chromidienbildung immer unter ungünstigen Bedingungen der Umebung der Amöben eintritt. Der Kern verliert seine Kugelgestalt und zeigt, wie oben erwähnt, eine unbestimmte Gestalt, indem der Kern durch die Strömung des Plasmas sich stark verzerrt. Aber es handelt sich wahrscheinlich um atypische Formen und nicht um typische. Die Chromidialtiere der typischen vegetativen Formen scheinen aber keine deutliche abnorme Veränderung im Kern zu zeigen, da man Chromidialtiere trifft, welche in fünf stündlich gefärbten Präparaten keine abnorme Veränderung des Kernbaues zeigen.

Man sieht, dass sich die Chromatinmasse an der inneren Seite der Kernmembran in reichlicher Menge angehäuft vorfindet und der Kern, wie die Figur zeigt, verschiedene Gestaltveränderungen zeigt und die Chromatinmasse weiter durch die Kernmembran als kleine Stückchen in das Plasma übergeht (Fig. 3 und 76). Ausserdem findet man verschiedene Bilder, bei welchen die Chromatinmasse des Kernes verschwommen aussieht, die Grenze der einzelnen Chromatinbröckchen nicht scharf ist, das Protoplasma sich mit Hämatoxylin etwas intensiv färbt und der Bau desselben nicht mehr feinreticulär, sondern faserig oder grobmaschig ist und das Ptotoplasma verschieden intensiv gefärbte stäbchen- oder spindelförmige Chromidialkörper enthält (Fig. 59, 74 und 75). Dass es sich hier nicht um sogenannte degenerative Chromidien nach Hartmann handelt, geht aus der Spärlichkeit der Vacuolen, der Beschaffenheit des Kernes und aus dem Vorhandensein der Bewegung mittels Pseudopodien klar hervor. Die Chromidien können in folgende Typen eingeteilt werden.

1. Die Chromidien können als feine Stäbchen im Protoplasma vorhanden sein. Die Zahl schwankt zwischen einem Stück und mehreren Dutzenden (Fig. 56 und 76).

2. Sie können klein und unregelmässig gestaltet sein, wie klumperig, komma-, keulen-, zickzakförmig oder rundlich, und in der Umgebung des Kernes angehäuft lagern (Fig. 70–73 und 77).

3. Sie können als zwei bis drei Gebilde von bedeutender Grösse, wie dicke Stäbchen, Keulen und Spindeln auftreten (Fig. 7–9 und 78).

Obgleich man über die Formen und Grösse der Chromidien keine bestimmte Regel angeben kann, so scheinen doch im allgemeinen die

Chromidien vom Typ. 1 in den Uebergangsformen, d.h. im Anfangsstadium der Chromidienbildung, die Chromidien vom Typ. 2 in beiden atypischen Formen, die Chromidien vom Typ. 3 in den kleinen vegetativen Formen mit typischem Bau des Kernes und in den Cysten vorzukommen. Die Entstehungsweise und die Bedeutung der Chromidien sind noch nicht klargestellt. Werner behauptet die Beteiligung des Caryosoms an der Chromidienbildung der E. histolytica und fügte viele Abbildungen bei. Hartmann schloss sich einerseits dieser Ansicht an, hob aber anderseits hervor, dass die grösste Mehrzahl der von Werner angegebenen Abbildungen degenerative Formen beträfe und es sich bei ihnen um keine echte Chromidienbildung handle und deswegen die Amöben mit solchen Chromidien keine Cyste bilden könnten.

Der von Hartmann oft gebrauchte Ausdruck „Degeneration" ist schwer verständlich. Man versteht nicht ganz klar, was er damit meint. Ich will zuerst meine Ansicht über die Degenerationsform von Hartmann, einschliesslich der degenerativen Chromidien, sowie über E. histolytica äussern, bevor ich auf die Beschreibung der Entstehungsweise und der Bedeutung der Chromidien eingehe.

Ueber die Hartmannsche Degenerationsform von E. tetragena und E. histolytica Schaudinn.

Hartmann stellte in seinem ersten Teil (1909) aus den Schaudinnschen Nachlasspräparaten und aus den Präparaten der aus China stammenden Dysentericamöben das Dasein von E. histolytica fest. Im zweiten Teil schrieb er wie folgt: "Zunächst war ich bei nochmaligem Studium der Schaudinnschen Präparate sowie meiner eignen zu E. histolytica gerechneten Fälle zu der Ueberzeugung gekommen, dass es sich auch hier mit Ausnahme eines Falle um degenerierende Formen von E. tetragena handle, wie ich das schon früher vermutet hatte". Aber er hat gar nichts über diesen Ausnahmsfall berichtet. Es scheint mir, dass er das Vorhandensein von E. histolytica nicht in Abrede stellen konnte. Die Degenerationsform ist nach Hartmann eine abnorme Amöbe, die hauptsächlich degenerierten Kern besitzt und im weiteren Verlaufe stets zugrunde geht. Man kann daher nach der Ansicht von Hartmann sagen, dass sie

sich im weiteren Verlaufe nicht in eine normale Form, die den typischen Kern besitzt, umwandeln kann. Zugleich mit der der Auflösung des Kernes können oft die vom Kern abgestossenen Kernsubstanzen später einen neuen Tochterkern von typischem Kernbau bilden, und die Amöbe bleibt als eine vegetative Form bestehen, wenn die Bedingungen der Umgebung der Amöbe relative günstig sind. Wenn die Bedingungen ungünstig sind, so stirbt die Amöbe ab, ohne den typischen Kern zu bilden, oder sie bildet eine Cyste mit vollkommen typischen Kernen, indem sich aus den Kernsubstanzen ein bis vier Tochterkerne herausbilden. Man kann daher nicht sagen, dass die Amöbe, die nur einen degenerierten Kern besitzt, immer eine Degenerationsform ist. Die Mehrzahl der Degenerationsformen Hartmanns sind keine echte degenerierte. Sie sind nach unserer Vorstellung nichts anders als atypische Formen der E. tetragena. Er will auch festgestellt haben, dass sich E. tetragena sowie E. coli stets ausnahmslos mitotisch teilen. Und er sagte wie folgend: „Eine mehrfache Kernteilung mit darauf folgender Schizogonie wie bei der E. coli konnte bei E. tetragena niemals festgestellt werden. Dagegen wurden häufig Kernbilder beobachtet, wobei sich das Chromatin in Form von wenigen grösseren Brocken an der Kernmembran angesammelt hatte. Derartige Bilder haben jedoch nichts mit einer multiplen Kernteilung zu tun, sondern sind etweder einfach der Ausdruck von cyklischen Vorgängen oder aber, wie wir noch sehen werden, das Zeichen von Degeneration". Ueber die Kernteilung bei der Degenerationsform hat Hartmann Folgendes gesat. „Diese Formen sind in der Regel kleiner als die normalen. Es kommt dies offenbar daher, dass sich die Amöben in diesem Stadium sehr rasch teilen. Damit stimmt gut überein, dass ich gerade in solchen Fällen die meisten Teilungsstadien gefunden habe". Er hat aber nicht beschrieben, wie sich der caryosomlose Kern der Degenerationsform teilt. Ich habe die Teilung des caryosomlosen Kernes festgestellt. Es ist undenkbar, dass sich der Kern derselben mitotisch teilt, da er kein Caryosom besitzt. Ja es handelt sich hier nicht um eine Mitose, sondern um eine Art amitotischer Teilung oder um eine primitive Mitose, wie ich es im folgender Kapitel der Kernteilung beschrieben werde.

Was die degenerativen Chromidien anlangt, so trifft eine ganz ähnliche Deutung zu. Ich habe festgestellt, dass sich die Kerne der abgestorbenen Cyste häufig in die Chromidien umwandeln. Es ist

sicher, dass diese Chromidien keine einwandfreien echten sind. Es ist daher nach meiner Ansicht fast unmöglich zu beurteilen, ob die Chromidien bei lebenden Amöben echte sind oder nicht, da die Chromidienbildung immer unter ungünstigen Bedingungen der Umgebung der Amöben eintritt. Das Verhalten des Protoplasmas kann bei der Beurteilung der Degeneration ebenso wenig wie das Verhalten des Kernes in Betracht gezogen werden. Dass Hartmann unsere atypischen Formen für Degenerationsformen hielt, ist vielleicht darauf zurückzuführen, dass er nur die mitotische, aber keine amitotische oder primitiv mitotische Teilung anerkannte. Man kann auch nicht sagen, dass die von Werner angegebenen Chomidien, wie Hartmann behauptet hat, degenerativer Natur sind.

Zur Cystenbildung von E. histolytica.

Ich zweifele an dem Vorkommen der von Hartmmann hervorgehobenen sogenannten Cystenbildung der E. histolytica und halte die Erscheinung für einen atypischen Vorgang bei der E. tetragena. Wie ich schon bei den Verkleinerungsmodis der Tetragena hervorgehoben habe, sieht man einen ganz gleichen Vorgang bei den Uebergangs- und bei den beiden atypischen Formen. Hartmann will angeblich bei diesem Vorgange die Vergrösserung der Amöben bei E. histolytica, dagegen bei der E. tetragena keine Vergrösserung festgestellt haben. Sein Befund an der Histolytica stimmt mit unserem Befunde der grossen Chromidialtiere überein, und in meinen Fällen hatten die Amöben bei der Chromidienbildung an Grösse nicht zugenommen, sondern es hatte die Chromidienbildung an den relativ grossen Amöben stattgefunden. Dass Hartmann in einen solchen Deutungsfehler geriet, ist vielleicht darauf zurückzuführen, dass er nur die Stühle der Kranken untersuchen und die Stadien der Entwicklung nicht so genau wie bei unserem Verfahren verfolgen konnte.

Die Verschmelzung von über zwei Amöben.

Es ist hier ebenfalls zu betonen, dass ich bei den grossen Chromidialtieren die Verschmelzung von zwei Amöben festgestellt habe, wie sie Hartmann und Werner bei der E. histolytica gesehen haben wollen. Ich werde aber auf die Beschreibung dieser Gebilde nicht weiter eingehen, sondern ich verweise auf die beigefügten Abbildungen

(Fig. 23–27). Es sei hier nur bemerkt, dass ein Individuum einen ziemlich stark veränderten, während ein anderes einen ziemlich gut erhaltenen Kern zeigt und weiter, dass das Protoplasma der verschiedenen Individuen gewöhnlich verschieden dunkel gefärbt ist. Ob es sich bei diesem Vorgang um eine Copulation oder um eine Plasmogonie handelt, muss weiterhin untersucht werden. Ich habe eine Verschmelzung von über drei Individuen noch nicht gesehen, wohl aber häufig, wie den kleinen vegetativen Formen und bei den kleinen Chromidialtieren über drei Individuen durch dünne Protoplasmastiele zusammenhingen und weiter aus jedem Individuum ein Pseudopodium ausgetreten war. Alle diese Individuen zeigten unter aneinander verschiedene Beschaffenheit des Protoplasmas, z.B. in bezug auf Färbbarkeit, Chromidien- und Vacuolenbildung. Der Kern zeigte bei allen Individuen bald einen typischen, bald einen atypischen Bau. Hier verweise ich auch auf die Abbildung (Fig. 79) und auf die Photographien (Fig. 124 und 129). Ich weiss jedoch diese Gebilden nicht klar zu deuten. Doch handelt es sich höchstwahrscheinlich nicht um eine Plasmogonie, sondern um eine rasche Zellteilung. Diese Ansicht wird durch das Bild der Knospung (Fig. 117) gestützt.

Aus den oben erwähnten Tatsachen können wir jedoch feststellen, dass es sich bei der Mehrzahl der Formen von E. histolytica, die Hartman beschrieben hat, nach unserer Vorstellung um nichts anders als Uebergangs- und atyische Formen der E. tetragena handelt.

Zur Genese und Deutung der Centralvacuole und der Chromidien.

Die central Vacuole ist nach meiner Erfahrung bei der Encystierung von E. tetragena häufig anzutreffen, wie es bei anderen Amöben, auch der Fall ist, während sie nach Hartmann äusserst selten vorkommen soll. Diese Vacuole wird bei der mononuclären Cystenbildung, besonders zur Zeit starker Chomidienbildung, häufig gefunden (Fig. 12 und 13), um bei reifen Cysten zu verschwinden. Die Genese der centralen Vacuole ist noch nicht klargestellt. Ich glaube jedoch, bei meinem Studium der Genese etwas näher gekommen zu sein. Ich möchte zu nächst bei den kleinen vege-

tativen Formen auf eine eigentümliche Form mit Chromidien- und Centralvacuolenbildung aufmerksam machen.

Am dritten Tage des Versuches, also gegen Ende des vegetativen Stadiums, trifft man die in den Abbildungen angegebenen Chromidialtiere (Fig. 67 nnd 127). Der Kern besitzt die Grösse des kernes der gewöhnlichen kleinen vegetativen Form, und sein Bau ist stets atypisch. Manchmal kann man die Kernmembran wegen der Chromatinanhäufung nur schwer erkennen. Man sieht in der Umgebung des Kernes einen breiten Hof, welcher der Strucktur nach wie ein aufquollenes Netzwerk der Aussenkernzone aussieht. Der Hof besitzt oft an der Peripherie ein membranartiges Gebilde. durch welches sich das eigentliche feinwabige Protoplasma vom Hof scharf abgrenzt. An der innerên Seite desselben befinden sich einige grosse, halbmondförmige Chromatinmassen. In diesem mit grobem, aufgequollenem Netzwerk durchsetzten Hof findet man grosse stäbchen- oder keulenformige Chromidien. Ich dachte zuerst, dass dieses Gebilde als Ganzes ein abnorm vergrösserter Kern und der eigentliche Kern Caryosom sei, in dessen Zentrum ein Centriol wahrzunehmen ist. Aber ich fand, dass meine Vermutung falsch war, da ich verschiedene Uebergangsformen danach fand. Mir wurde dadurch klar, dass dieses helle Gebilde kein Kernteil, sondern höchstwahrscheinlich eine Art centraler Vacuole ist. Was sehr interessant ist, ist, dass man verschiedene Uebergänge zwischen diesen Gebilden und gewöhnlichen Chromidialtieren findet. Die Abbildungen (64–75) stellen je nach dem stadium der Reiche nach vollkommenene bis unvollkommene Gebide dar. Es überwiegen anfangs die gewöhnlichen Chromidialtiere. Mit der Zeit erscheinen die übrigen oben genannten Gebilde. Fig. 66 zeigt das Abreissen des Protoplasmas von dem oben erwähnten Hof durch die Strömung des Mediums. Man darf aus der Abbildung mit Recht vermuten, dass sich an der Oberfläche des Hofes eine Membran ausgebildet hat. Ich habe solche Erscheinungen zweimal in gefärbten Präparaten und auch einmal im frischen Präparat festgestellt. Diese Erscheinung kann man als eine Art endogener Keimbildung der Amöbe deuten: d.h. aus dem alten Individuum bildet sich häufig ein einen Sekundärkern besitzendes neues Individuum heraus, ganz ähmlich wie bei der Agamoniebildung der Amöba minuta, die Popoff beschrieben hat. Fig. 68 zeigt, dass sich ein solches Indlviduum unabhängig vom Hof mittelst eines aus dem Plasma hervorgequollenen Pseudopodiums bewegt. Man kann einen degenerativen Kern und einen kleinen

neugebildeten Kern im Hof sehen. Fig. 63 zeigt eine Amöbe, welche im Hofe zwei gleichgrosse Kerne besitzt. Einer zeigt den atypischen Bau und der andere den nengebildeten typischen. Fig. 118 zeigt eine Cyste, welche innerhalb eines enorm aufgequollenen Kernes (= Centralvacuole) vier aus dem Aussenchromatin abstammende Tochterkerne besitzt. Fig. 64 zeigt eine Cyste, die durch einen seltenen, abnormen Vorgang gebildet wurde. Die kernhaltige centrale Vacuole ist durch Abreissen des Plasmas frei geworden. Das grobe Netzwerk der Vacuole blieb dabei erhalten, und diese centrale Vacuole wandelte sich in eine Cyste um. Fig. 69 und 70 zeigen, wie eine Hälfte des hellen Hofes allmählich in das Plasma übergeht, während eine andere gegen das Protoplasma scharf begrenzt ist. Eig. 71 zeigt, dass dieser Hof allmählich in das Protoplasma übergeht. In diesem Hof befindet sich gewöhnlich ein grosser Chromidialkörper. Fig, 72 und 73 zeigen eine helle Partie in der Umgebung des Kernes und der Chromidien, deren Grenze gegen das Plasma nicht scharf ist. Fig. 74 und 75 zeigen eine gleichmässige Durchmischung von Chromidien, grobem Netzwerk und heller Substanz mit dem eigentlichen Protoplasma.

Man kann auf diese Weise die Entstehung der centralen Vacuolen erklären und auch die Bedeutung wie unten auffassen. Ob die Figuren 65–68 der centralen Vacuole angehören, können wir nicht bestimmt sagen. Da man aber zwischen solchen Gebilden und typischen centralen Vacuolen verschiedene Uebergangsbilder finden kann, hat man solche Bilder auch als eine Art von centraler Vacuolenbildung aufzufassen. Die scharfe Absonderung des hellen Hofes vom eigentlichen Plasma ist höchstwahrscheinlich auf die relativ langsame Strömung des Protoplasmas zurückzuführen. In den relative früheren Stadien, wo der Lebensvorgang lebhaft und dementsprechend die Bewegung der Amöben und die Strömung des Plasmas ziemlich lebhaft ist, findet man keinen solchen Vorgang. Die vom Kern abgegebenen Substanzen mischen sich durch die lebhafte Strömung des Plasmas innig mit dem Entoplasma. Später, wo die Strömung des Plasmas langsam ist, häufen sie sich mehr in einem zirkumskripten Bezirke in der Umgebung des Kernes an. Dass die feinretikuläre Beschaffenheit des Protoplasmas in gefärbten Präparaten bei der Bildung der grossen Chromidialtiere in den ungleichmässigen grobretikulären Bau häufig

übergeht und die feinretikuläre Beschaffenheit des Protoplasmas bei der Bildung der kleinen Chromidialtiere ungleichmässig verteilt ist, ist ebenfalls durch diesen Vorgang zu erklären. Der helle Hof hat eine innige Beziehung zu Kern und Chromatin. Man findet sehr häufig einen schmalen, hellen Hof in der Umgebung des chromatinreichen Kernes und der Chromidien (Fig. 75 und 78). Er besteht wahrscheinlich aus einer homogenen Flüssigkeit. Die Dick der homogenen Zone schwankt meist proportional zum Chromatinreichtum, ist dagegen umgekehrt proportional zur Plasmaströmung. Bei starker Chromidienbildung und leichter Plasmaströmung vermehrt sich die homogene Substanz in Plasma der Amöbe mehr und mehr und bildet schliesslich eine centrale Vacuole.

Da eine Art der centralen Vacuolen (Fig. 66) mit dem groben Netzwerk zuweilen einerseits ein neues Plasma und anderseits eine Membran an ihrer Oberfläche bilden kann, so ist anzunehmen, dass es sich bei ihrer Bildung um einen Regenerationsvorgang handelt, und dass die centrale Vacuole unter ungünstigen Verhältnissen für die Selbsterhaltung der Amöbe eine grosse Rolle spielt.

Was die Chromidien anlangt, so trifft eine ähnliche Deutung zu. Die Chromidien beteiligen sich bei der Bildung der Cysten- sowie Kernmembran. Anderseits besitzen sie den Charakter des primitiven Kernes und haben die Fähigkeit zu wuchern. Daher können sie bei der Bildung des neuen Kernes eine grosse Rolle spielen, wenn der eigentliche Kern degeneriert.

Das Netzwerk der centralen Vacuolen ist im allgemeinen schwächer als die Chromidien gefärbt und immer grob und unregelmässig angeordnet. Häufig wird es resorbiert und verschwindet. In anderen Fällen ballt es sich in Gestalt von Stäbchen oder Keulen zusammen und geht in die Chromidien über. Man trifft nicht selten im gefärbten Präparat mit Hämatoxylin in verschiedenem Grade gefärbte Chromidien.

Die drei Substanzen, i e. Chromidien, das Netzwerk und die homogene Substanz stehen, wie schon oben erwähnt, miteinander in innigem Zusammenhang. Es ist noch nicht entschieden, ob diese drei Substanzen aus dem Kern oder aus dem Protoplasma stammen. Doch scheint es mir rationell anzunehmen, dass sie der obigen Darlegung nach vom Kern aus ihren Ursprung nehmen.

Das Schicksal der kleinen vegetativen und der kleinen atypischen Formen.

Wenn die äusseren Umstände ungünstig sind, so werden die kleinen vegetativen Formen und die kleinen atypischen Formen kuglig, und die Contur doppelbrechend. Das weitere Schicksal dieser beiden Formen ist verschieden. Bald platzen sie plötzlich und werden schwach lichtbrechend und lassen die Granula zurück, um schliesslich total zu verschwinden. Oder sie bleiben im kugligen Zustande oder teilen sich in zwei gleiche Teile und gehen allmählich in eine Cyste über. Wenn man die Amöben in der Nährflüssigkeit in diesem Stadium in frischen Präparaten mikroskopiert, so findet man diesen Vorgang sehr häufig.

Die Cyste.

Zur Entstehung der Cystenhülle. Die Entstehung der Cystenhülle ist noch nicht klar gestellt. Doch scheint es mir, dass sie ähnlich wie die Kernmembran und die Membran um die centrale Vacuole zustande kommt. Hier wird die Membran direkt in der Umgebung der Kernsubstanzen gebildet, dagegen dort an der Oberfläche des Protoplasmas. Diese Vorgänge stimmen principiell miteinander überein. Die Hüllenbildung geschieht dort ebenfalls durch die Durchmischung von reichlicher Kernsubstanzen mit dem Plasma. Daher spielen die Kernsubstanzen bei der Bildung der Cystenhülle höchstwahrscheinlich eine gewisse Relle.

Ich konnte unter neunzehn Versuchen nur dreimal vierkernige Cysten finden. Es war dies der Fall bei einer mit roten Blutkörperchen versetzten Probe nach vierundzwanzig, bei einer anderen nach zweiundsiebzig, bei einer anderen nach vierundzwanzig Stunden. Bei der letzterwähnten Probe konnte ich ziemlich reichlich Cysten feststellen. Die Morphologie dieser in der Nährflüssigkeit gefundenen Cysten (Fig. 10 und 99) stimmt mit der von den in den Fäces von Rekonvaleszenten der Amöbendysenterie vorkommenden Tetragena-cysten überein. Wenn man die Cysten von E. tetragena von Rekonvaleszenten der Amöbendysenterie näher bet rachtet. so findet man eine verschiedene Beschaffenheit des Plasmas. Zum Teil zeigt das Protoplasma ein relativ grobes Netzwerk und lässt sich mit Hämatoxylin wenig färben. Zum Teil ist das Protoplasma feinretikulär und nimmt Hämatoxylin relativ intensiv auf. Die

von uns durch unser Verfahren gewonnenen Cysten gehören der letzteren Art an. Zweikernige und einkernige Cysten sind wie die ersteren beschaffen. Die bei den obengenannten drei Proben gefundenen vierkernigen Cysten und die bei einer anderen Probe gefundenen zweikernigen Cysten befanden sich alle unter den kleinen Chromidialtieren von atypischem Bau des Kernes. Dieser Befund stimmt mit dem Befunde von Hartmann überein, der direkt vor der Encystierung beim Menschen seine sogenannte Degenerationsform festgestellt haben will. Dieser Befund erinnert an die Beschreibung von Viereck, nach der Kern zur Zeit der Cystenbildung wegen Chromidienbildung undeutlich wird. Dieser Befund legte mir den Gedanken nahe, dass die kleinen Chromidialtiere von atypischem Bau des Kernes eine Vorstufe zur Bildung der vierkernigen Cysten sein könnten. Nachdem ich von diesem Gesichtspunkte aus die Morphologie dieser Amöben, besonders die Teilung ihrer Kerne, genauer studiert hatte, gelangte ich zu dem Ergebnis, dass die amitotische Teilung in vier Kerne ausser der schon festgesllten mitotischen Teiiung erfolgen kann.

Ueber die Kernteilung der vegetativen Form.

Die vegetativen Formen haben gewöhnlich einen bis zwei Kerne, nie mehr. Die Teilung des Kernes von typischem Bau geschieht immer mitotisch (Fig. 80 und 81), wie es Hartmann schon beschrieben hat. Das Centriol teilt sich erst in zwei Teile. Das Caryosom bildet eine Spindel dazwischen, und die Kernmembran schnürt sich in der Mitte ab. Aber bei den atypisch gebauten Kernen ist der Teilungsmodus wie folgt mannigfaltig.

1. Mitotische Teilung, die Hartmann bei der E. histolytica schon beschrieben hat.

2. Der Kern ist hantelförmig, und die Reste des Karyosoms teilen sich in zwei Teile. Aber das Centriol ist nicht scharf zu erkennen (Fig. 60 und 84).

3. Der Kern ohne Caryosom schnürt sich hantelförmig ein und teilt sich in zwei gleichgrosse Teile (Fig. 86). Dabei findet man an der Kernmembran immer Anhäufungen von Chromatin. Dem Aussehen nach gleicht dieser Teilungsmodus dem amitotischen. Man weiss aber nicht, ob eine primitive mitotische Teilung an der Kernmembran vollzogen worden ist.

4. Der compakte Kern teilt sich einfach in zwei gleichgrosse Teile (Fig. 103 und 113).

5. a. Der Kern wird lang und spindelförmig und an dessen zwei Polen befindet sich je eine Chromatinmasse. Aus dieser Chromatinmasse entsteht je ein Kern (Fig. 87 und 104–106).

b. Der abnorm verlängerte Kern schwillt kugelförmig an beiden Enden an, und dadurch entstehen zwei Tochterkerne. Die diese zwei Tochterkerne verbindende Kernmembran wird atrophisch und verschwindet zuletzt (Fig. 83 und 89).

6. Ein Teil des Chromatins geht in das Plasma über und vergrössert sich zu Chromidien. Die Chromidien klumpen sich zu einem einzigen oder einigen rundlichen oder halbmondförmigen Körpern zusammen (Fig. 98, 100 und 101). In der Mitte des rundlichen Körpers tritt eine Vacuole, in der Umgebung des Körpers eine Kernmembran auf. Im letzteren Falle erscheint in der Umgebung, besonders an ihrer konkaven Seite, ein heller Hof, und es wird ein neuer Kern gebildet, während der Mutterkern allmählich degeneriert. Manchmal ist der Tochterkern mit dem degenerierten Mutterkern durch Chromatinfäden verbunden (Fig. 88). Diese Kernbildung findet häufig kurz vor der Encystierung statt.

7. Der Kern scheidet reichlich Chromatinkörnchen in das Plasme aus. Dieses Chromatin condensiert sich an einer zirkumskripten Stelle und bildet später einen Kern (Fig. 92 und 93). Popoff hat das bei der Amöba minuta festgestellt. Bei unseren Amöben kommt ein solcher Befund ebenfalls vor.

Man konstatiert auch den gleichen Befund manchmal bei kleinen vegetativen Formen von atypischem Bau des Kernes gerade vor der Encystierung. Der eine Kern ist sehr chromatinarm und sieht wie neugebildet aus, während der andere pyknotisch gefärbt und degeneriert ist. Oder die zwei Kerne sind ungleich. Der eine ist von gewöhnlicher Grösse und etwas degeneriert, der andere äusserst klein und chromatinarm, wie der Kern in der vierkernigen Cyste. Diese Bilder sind wahrscheinlich durch den Teilungsmodus von 6 und 7 entstanden.

Die kleinen vegetativen Formen zeigen keine Bewegung mehr, werden kuglig und scheiden von einem Teile des Körpers eine knospenartige durchsichtige Plasmamasse aus. Diese vergrössert sich allmählich, wächst bis zu Mutterleibgrösse heran und schnürt sich manchmal als Kugel ab. Das Plasma ist strukturlos. In den gefärbten

praparaten ist das Protoplasma des Mutterkörpers schmutzig gefärbt, der Kern polygonal und degeneriert. Der Tochterkörper enthält spärlich blassgefärbte, feine Granula und einen chromatinarmen neugebildeten Kern (wie E. histolytica). In der Mitte des Kernes befindet sich ein äusserst kleines Centriol und in dessen Umgebung ein blassgefärbtes Caryosom. Die Teilung der Amöben kann ausser Abschnürung in der Mitte auch durch Knospung in zwei gleiche Teile vor sich gehen. (Fig. 116 und 117).

Die Kernteilung der Cysten.

Bei manchen Arten der Protozoen nach agamen Teilungen sind verschiedene geschlechtliche Vorgänge eingeschaltet, welche als Kopulation, Konjugation und Autogamie bezeichnet werden. Trotzdem sind solche bisher noch fast gar nicht bei Amöben beobachtet worden.

Schaudinn hat bei E. coli beobachtet, dass ein einkerniges Individuum nach erfolgter Encystierung durch sehr eigenartige Vorgänge zu einer Autogamie oder Selbstbefruchtung gelangt, bevor acht Kerne in der Cyste entstehen. Wenyon hat bei E. muris ähnliche Vorgänge beschrieben. Daher vermutete ich zuerst, dass bei E. tetragena, welche mit den beiden Amöben verwandt ist, dieselben Vorgänge stattfinden könnten, bevor vier Tochterkerne in der Cyste entstehen. Trotz aller Bestrebungen konnte ich aber diese Vorgänge bisher noch nicht nachweisen.

In den Cysten findet man ganz gleiche Teilungsbilder wie bei den vegetativen Formen.

1. Das Chromatin, welches in Form von wenigen grösseren Brocken an der Kernmembran sich angesammelt hat, bildet später ein bis vier kleine Kerne (Fig. 94, 95, 96 und 125). Man kann diese Tochterkerne innerhalb des enorm aufgequollenen Mutterkernes (=eine Art von centraler Vacuole) finden (Fig. 118).

2. Man findet auch einen in 3 bis 4 Tochterkerne sich abschnürenden Kern (Fig. 90 und 91)

3. Die aus dem Kern abgestossenen Kernsubstanzen bilden sich später zu 4 kleinen Tochterkerne im Plasma aus, und der Mutterkern degeneriert allmählich. Man kann dabei diese Tochterkerne ausserhalb des degenerierten Mutterkernes finden (Fig. 99).

Aus dem oben Gesagten ergibt sich, dass die Chromatine des

Aussenkernes die Fähigkeit haben, wie Centriol den Kern zu regenerieren und auch Chromidien zu bilden, und dass die vegetativen Formen von typischem Bau des Kernes und die daraus gebildeten Cysten mitotische Kernteilung zeigen, während die atypischen Formen und deren Cysten amitotische oder primitiv mitotische Teilungen aufweisen. Fig. 108–112 zeigen die Cyste, die ich aus Stühlen von Reconvaleszenten der Amöbendysenterie gewonnen habe. Man sieht vier Tochterkerne und einen grossen degenerierenden Kern. Dieses Bild trifft man häufig unter den vierkernigen Cysten. Die Degeneration dieses grossen Kernes ist von verschiedenem Grade. Dass diese Cyste von Dysenterieamöben herstammt, geht daraus klar hervor, dass die Kranken weder eine Koliamöbe noch eine Cyste einer sonstigen Amöbenart beherbergen. Diesen Vorgang kann man durch die mitotische Teilung allein nicht erklären. Fig. 99 und 118 stellen die in der Nährflüssigkeit gefundenen Cysten dar.

Schlusssatze.

1. Man konnte die Dysenterieamöben 72 Stunden im Reagenzglas am Leben erhalten.

2. Wir beobachteten den Uebergang der grossen vegetativen Formen in die Encystierung im Reagenzglas.

3. Die gsosse vegetative Form geht ausnahmslos in die neugefundene Uebergangsform über, bevor sie in die kleine vegetative Form übergeht.

4. Die atypischen Formen sind eine Art von Dysenterieamöben mit abweichenden Kern- und Protoplasmaverhältnissen. Sie gehen unter ungünstigen Umständen zugrunde oder schreiten zur Encystierung. Dagegen können sie sich unter günstigen Verhältnissen in typische Formen wieder umwandeln. Die Mehrzahl der Degenerationsformen von Hartmann sind keine echten Degenerationsformen. Sie sind nach meiner Vorstellung nichts anders als die vorstehenden Formen.

5. Die von Hartmann beschriebene E. histolytica ist nichts anders als eine E. tetragena und zwar eine Uebergangsform sowie atypische Form nach meiner Bezeichnung.

6. Bedeutung und Genese der centralen Vacuole ist viel klarer als früher.

7. Die Kernteilung der Dysenterieamöben erfolgt auf dreierlei

Weise. Die typischen Formen teilen sich im allgemeinen mitotisch, die atypischen amitotisch oder primitive mitotisch.

8. An der Cyste der E. tetragena spielt sich Zwei- oder Multiplekernteilung ab.

Zum Schluss möchte ich Herrn Prof. Dr. S. Ogawa für die Durchmusterung der Präparate und Herrn. Prof Dr. R. Inada, meinem Chef, und Herrn a o. Prof. Dr. Y. Ido für ihre Anregung und Leitung meinen herzlichen Dank aussprechen.

Literatur.

1. Akashi; 1. Studien über die Morphologie und Entwicklung der Entamöba coli Lösch emend Schaudinn in Japan. 2. Studien über die Ruhramöben in Japan und Nordchina. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene Beiheft 8. 1913.

2. Craig; Parasitic amöbae of man. 1911.

3. Doflein, F.; Lehrbuch der Protozoenkunde. 1911.

4. Elmassian, M.; Sur une nouvelle espece Amebienne chez l'homme, Entamöba minuta n. sp. Bentralbl. f. Bakt. etc., 1 Abt, Orig. Bd. 52. 1909.

5. Hartmann, M.; Eine neue Dysenterieamöbe, Entamöba tetragena Viereck. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene. Bd. 12. Beiheft 5. 1908. Untersuchung über parasitäre Amöben. 1. Entamöba histolytica Schaudinn. Arch. f. Protistenk. 1909. Bd. 18. 2. Entamöba tetragena Viereck. ebenda. 1911. Bd. 24. Hartmann und Whitemore. 3. Entamöba coli. Ebenda.

6. Jürgens; Zur Kenntnis der Darmamöben und der Amöbenenteritis. Verffentl, auf dem Gebiete des Militärsanitätswesens, Berlin 1902.

7. Koizumi; On a new parasitic amöba, Entamöba nipponica, found in the intestine of Japanese. Centralbl. f. Bakt. etc. 1 Abt., Orig. Bd. 51. 1909.

8. Kuenen, W. A.; Die pathologische Anatomie der Amöbiasis, verglichen mit anderen Formen von Dysenterie. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 13. Beih. 7. 1909.

9. Kuenen, W. A. und Schwellengrebel; Die Entamöben des Menschens und ihre praktische Bedeutung. Centralbl. f. Bact. etc. 1. Abt. Org. Bd. 71. Heft 5/7 1913.

10. Nägler, K.; Entwicklungsgeschichtliche Studien über Amöben. Arch. f. Protistenk. Bd, 15. 1915.

11. Nöller; Entamöba aulastomi nov. spec. Arch. f. Protistenk. Bd. 24. 1912.

12. Popoff; Ueber den Entwicklungscyclus von Amöba minuta n. sp. Arch. f. Protistenk. Bd. 22. 1911.

13. Prowazek, S.; Beitrag zur Entamöbafrage. Arch. f. Protistenk. Bd. 22. 1911.

14. Ruge, R.; Amöbenruhr. Mense's Handbuch der Tropenkrankheiten. Bd. 3. 1906.

15. Schaudinn, F.; Untersuchungen über die Fortpflanzung der Rhizopodien. Arch. aus dem kaiserl. Gesundheitamt. Bd. 19. 1903.

16. Viereck, E.; Studien über die in den Tropen erwerbene Dysenterie. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 11. Beihefi. 1. 1907.

17. Wenyon, C. M.; Observations on the Protozoa in the Intestine of Mice. Arch. f. Protistenk. Suppl. 1. 1907.

18. Wülker; Die Technik der Amöbenzuchtung. Centralbl. f. Bakt. etc. 1 Abt. 50. Referate. 1911.

19. Werner, H.; Studien über pathogene Amöben. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.

20. Whitemore, E. R.; Vorläufige Bemerkungen über Amöben aus Manila und Saigon. Centralbl. f. Bakt. etc. 1 Abt. Bd. 58. 1911.

Parasitäre und freilebende Amöben aus Manila und Saigon und ihre Beziehungen zur Dysenterie. Arch. f. Protistenk. Bd. 23. 1911.

Tafelerklärung.

Die Figuree 14, 15, 20b, 52, 53 u. 54 sind nach dem Leben entworfen, die übrigen nach mit Heidenhain's sowie Delafield's Hämatoxylin gefärbten Präparaten.

Tafel I.

Fig. 1–10. Amöben mit typischem Kernbau.
Fig. 1. Grosse vegetative Form.
Fig. 2–4. Uebergangsform.
Fig. 5 u. 6. Kleine vegetativen Formen.
Fig. 7 u. 8. Kleine Chromidialtiere.
Fig. 9. Einkernige Cyste.
Fig. 10. Vierkernige Cyste.
Fig. 11. Amöbe in anderer Nährflüssigkeit oder bei höherer Temperatur.
Fig. 12. Kleines Chromidialtier mit grosser Vacuole.
Fig. 13. Einkernige Cyste mit centraler Vacuole.

Tafel II.

Fig. 14–23. Verschiedene Verkleinerungsvorgänge der Amöben zeigend.
Fig. 14. Ausscheidung des Exkretes aus der hinteren Wand der Amöbe.
Fig. 15. Die langgestreckte einkernige Amöbe schnürt sich in der Mitte allmählich ein und teilt sich in zwei gleiche Teile.
Fig. 16. „ „
Fig. 17–22. Amöben mit sogenannten Knospen.

Tafel III.

Fig. 23–27. Verschmelzung von zwei Amöben.
Fig. 79. Kleine vegetative Formen. Sie sind durch Protoplasmastiele miteinander verbunden.

Tafel IV.

Fig. 28–49. Kerne, die cyklischen Veränderungen am Caryosom zeigend.
Fig. 28–31. Kerne der grossen vegetativen Formen.
Fig. 32–49. Kerne der Uebergangsformen und der kleinen vegetativen Formen.
Fig. 50 u. 51. Kerne der atypischen Formen.

Tafel V.

Fig. 52. Uebergangsform.

Fig. 53. Kleine vegetative Form mit Pseudopodium.

Fig. 54. Kleine vegetative Form in der Ruhe.

Fig. 55-59. Grosse atypische Formen.

Fig. 60-62. Kleine atypische Formen.

Fig. 63. Kleine vegetative Form mit zwei Kernen und einer Vacuole. Der eine ist ein neugebildeter typischer Kern, der andere ist degenerierter.

Tafel VI.

Fig. 64. Cyste, durch endogene Keimbildung entstanden.

Fig. 65. Amöbe mit endogenem Keim.

Fig. 66. Individuum, das sich durch Abreissen des eigentlichen Plasmas befreit hat.

Fig. 67. Kleine atypische Form mit einer Art centraler Vacuole.

Fig. 68. Kleine atypische Form mit centraler Vacuole, wo sie zwei Kerne besitzt, oben degeneriert, unten neugebildet.

Fig. 69-72. Kleine vegetative Formen mit normaler centralen Vacuole.

Fig. 73-76. Grosse Chromidialtiere.

Fig. 77 u. 78. Kleine Chromidialtiere.

Tafel VII.

Fig. 80-117. Verschiedene Kernteilungen und Cystenbildungen.

Fig. 80. Einkernige kleine vegetative Form, Mitose.

Fig. 81. Einkernige Cyste, Mitose.

Fig. 82-84. Kleine atypische Formen, primitive Mitose.

Fig. 85. Zweikernige kleine vegetative Form, kurz nach der Teilung.

Fig. 86. Kleine atypische Forme, Amitose.

Fig. 87. Zweikernige atypisch Form. Der eine Kern ist in Teilung beggriffen. Der andere ist ein Tochterkern, welcher sich aus der Kernsubstanz des Mutterkerns gebildet hat.

Fig. 88. Kleine atypische Form. Der Tochterkern ist mit dem degenerierten Mutterkern durch längsgereihte Chromatinfäden verbunden.

Fig. 89. Kleine atypische Form. Der abnorm verlängerte Kern schwillt kugelförmig an beiden Enden an, und dadurch entstehen zwei Tochterkerne.

Fig. 90. u. 91. Multiple Kernteilung der kleinen atypischen Formen, kurz vor der Encystierung.

Fig. 92 u. 93. Kleine vegetative Formen. Das Chromatin kondensiert sich an einer zirkumskripten Stelle und bildet später einen Kern.

Fig. 94-97. Encystierung der kleinen atypischen Formen, multiple Kernteilung. Aussenchromatin bildet später vier Tochterkerne.

Fig. 98. Cyste mit drei Kernen. Die zwei Kerne (links) sind neugebildet, der andere degeneriert.

Fig. 99. Vierkernige Cyste mit einem degenerierten Mutterkernrest.

Tafel VIII.

Fig. 100 u. 101. Kleine vegetative Formen mit einem Mutterkern und einem aus dessen Chromatin entstandenen Tochterkern.

Fig. 102. Kleine atypische Form mit zwei sich abschnürenden, Kern besitzenden Chromatinmassen.

Fig. 103. Kleine atypische Form mit drei compakten Kernen.

Fig. 104-107. Kleine atypische Formen. Kernbildung des Aussenchromatins.

Fig. 108–112. Verschiedene aus Stühlen von Reconvaleszenten der Amöbendysenterie gewonnene Cysten.

Fig. 108. Cyste mit einem kleinen Kern und einem grossen Kern.

Fig. 109-112. Cysren mit vier kleinen Kernen und einem grossen Kernrest.

Fig. 113. Kleine atypische Form mit zwei compakten Kernen.

Eig. 114. Kleine atypische Form mit zwei sich abschnürenden, compakten Kernen.

Fig. 115. Kleine atypische Form mit einem neugebildeten grossen Kern uud einem degenerierten Kern.

Fig. 116 u. 117. Eine Art Knospung der Dysenterieamöben.

Fig. 118. Aehnlich wie Fig. 111.

Fig. 119–129 wurden ca. 950 fach aufgenommen. Fig. 130 u. 131 wurden ca. 750 fach aufgenommen.

Fig. 119. Grosse vegetative Form.

Fig. 120. Abschnürung der Uebergangsform.

Fig. 121. Uebergangsform mit einer Knospe.

Fig. 122. Zweikerniges grosse Chromidialtier.

Fig. 123. Kleine vegetative Form.

Fig. 124. Kleine Chromidialtiere. Die vier Individuen sind durch dünne Protoplasmastiele miteinander verbunden.

Fig. 125. Encystierung atypischer Form, multiple Kernteilung.

Figg. 126. Vierkernige Cysten.

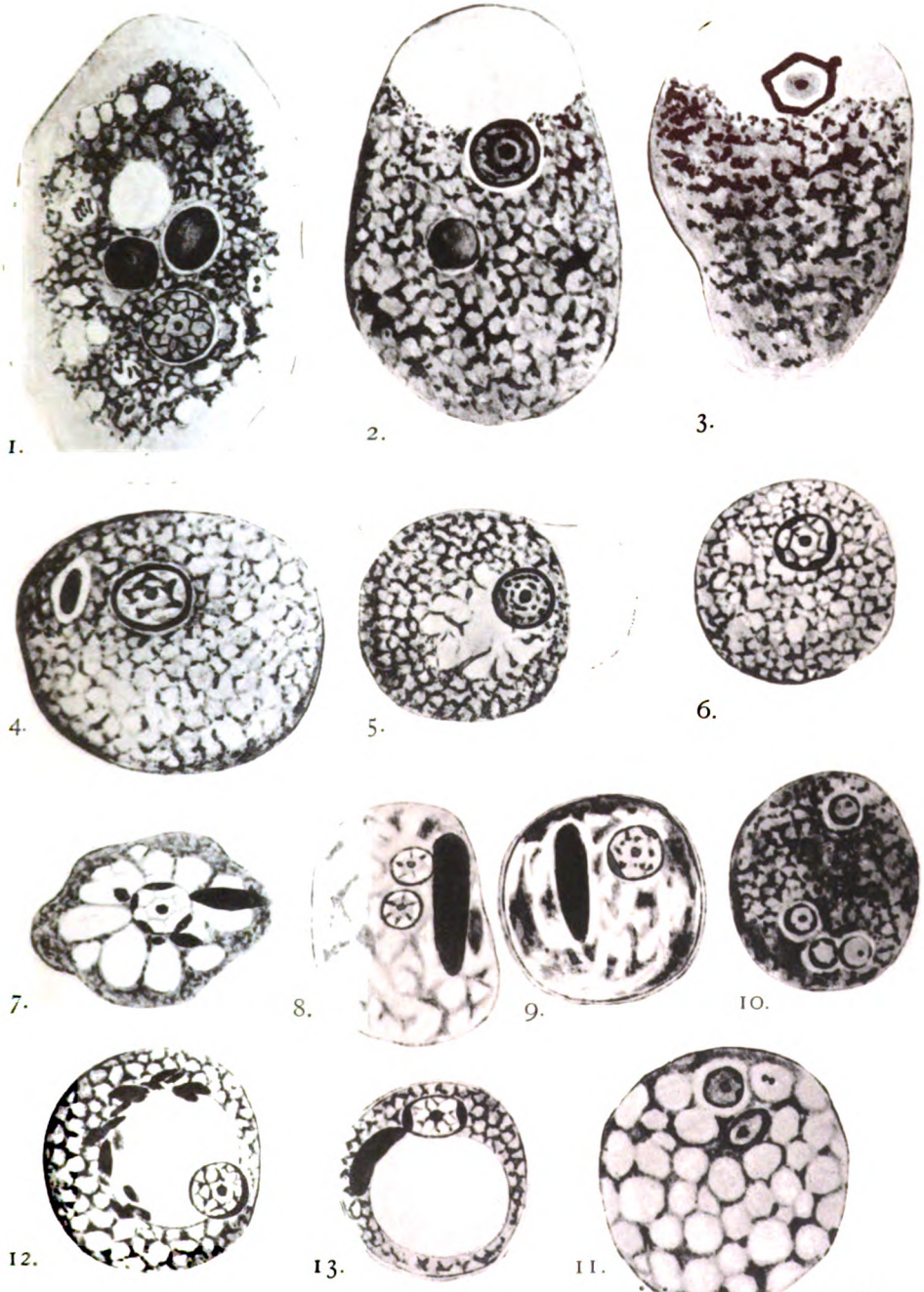
Fig. 127. Aehnlich wie Fig. 67.

Fig. 128. Grosse Chromidialtiere und grosse atypische Formen.

Fig. 129. Kleine atypische Formen. Mehrere Individuen sind durch dünne Protoplasmastiele miteinander verbunden (Fortpflanzung ?).

Fig. 130. Uebergangsformen.

Fig. 131. Kleine vegetative Form, Mitose.



UNIV. OF CALIFORNIA

YOSHIDA

UNIV. OF
CALIFORNIA

14.

15. a.

b.

c.

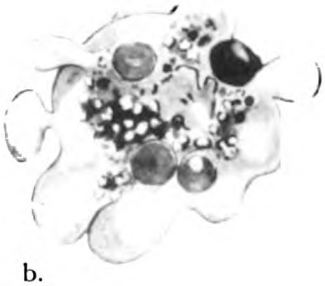
16.

17.

18.

19.

20. a.



b.

21. a.

b.

22.

YOSHIDA

23.

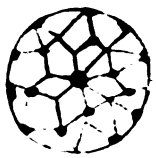
24.

25.

26.

27.

79.


28.

29.

30.

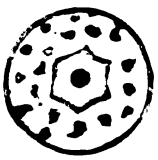
31.

32.

33.

34.

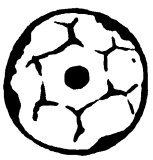
35.


36.

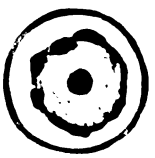
37.

38.

39.


40.

41.


42.

43.

44.

45.

46.

47.

48.

49.

50.

51.

YOSHIDA

52.

53.

54.

55.

56.

61.

57.

58.

59.

60.

62.

63.

YOSHIDA

UNIV. OF CALIFORNIA

64.

65.

66.

67.

68.

69.

70.

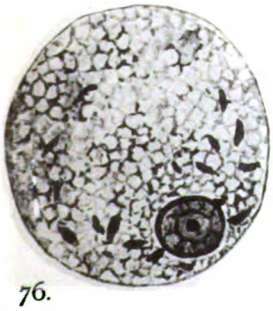
71.

72.

73.

74.

75.



76.

77.

78.

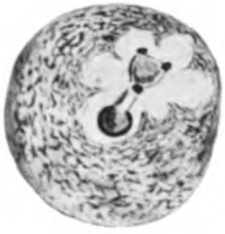
UNIV. OF CALIFORNIA

YOSHIDA

80.

81.

82.


83.

84.

85.

86.

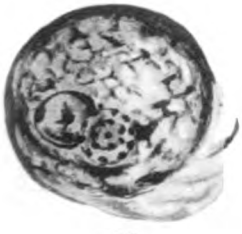
87.

88.

89.

90.

91.


92.

93.

94.

95.

96.

97.

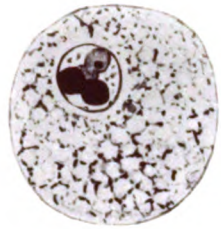
98.

99.

YOSHIDA

100.

101.

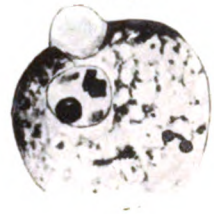

102.

103.

104.

105.

106.


107.

108.

109.

110.

111.

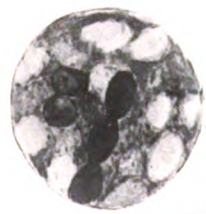
112.

113.

114.

115.

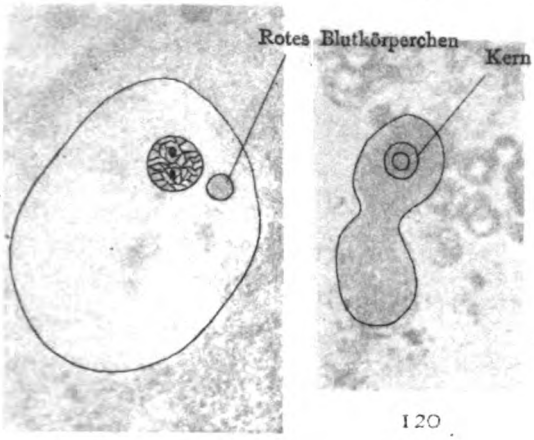
116.


117.

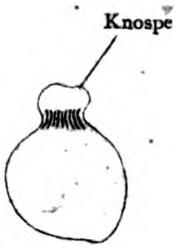
118.

UNIV. OF CALIFORNIA

YOSHIDA

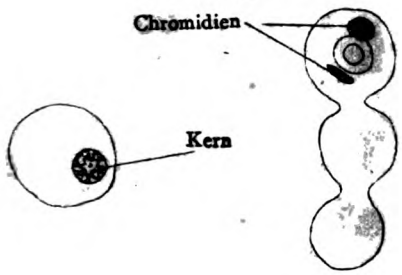


120



121

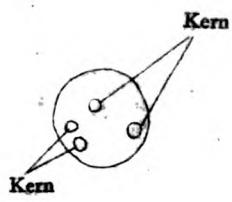
122



123

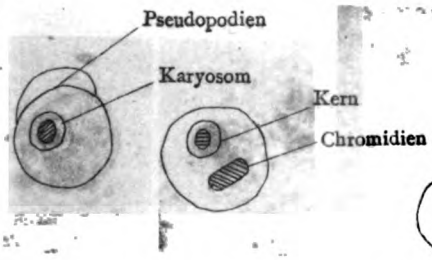
124

125



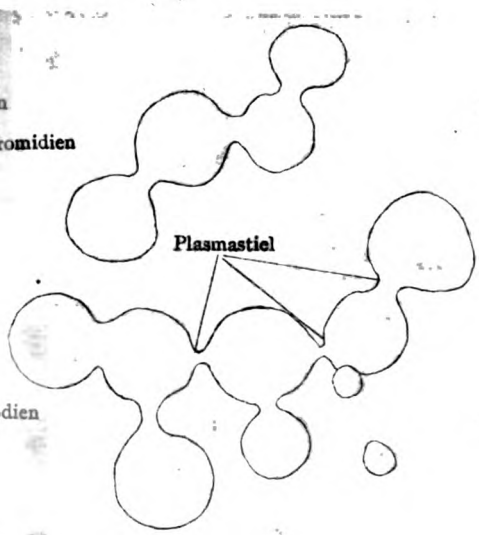
126

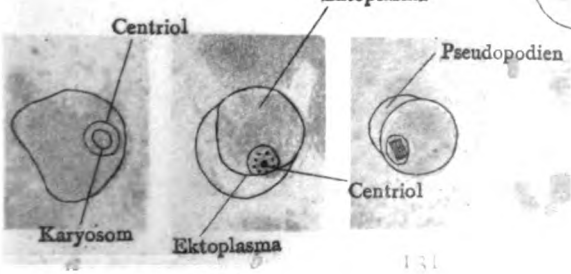
127



a b

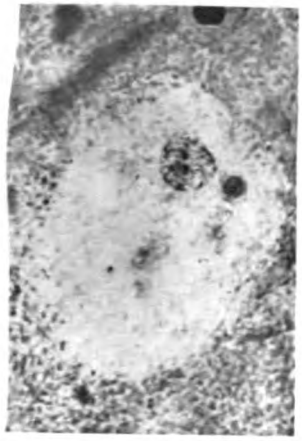
128





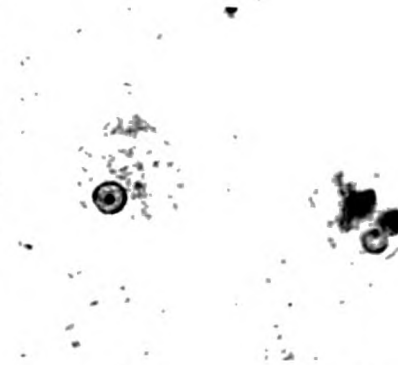
131

Rote Blutkörperchen
Kern
Knospe
Chromidien
Chromidien
Kern
3 Kerne
Kern
Kern
Chromidien
Pseudopodien
Karyosom
Kern
Chromidien
Plasmastiel
Entoplasma
Centriol
Pseudopodien
Centriol
Ektoplasma
Karyosom



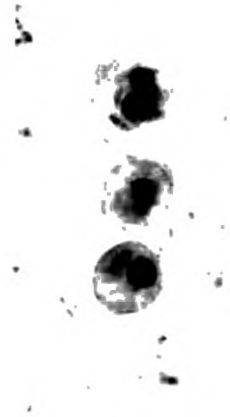
119

120

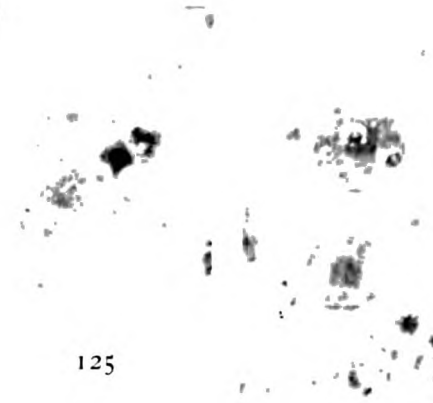


121 122

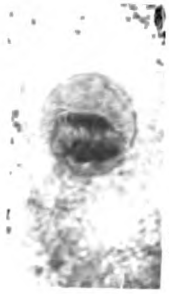
123



124



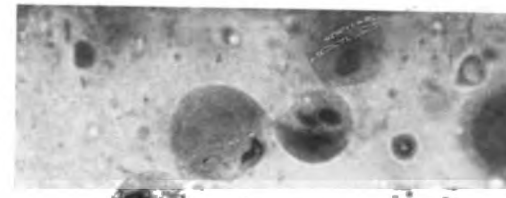
125 126

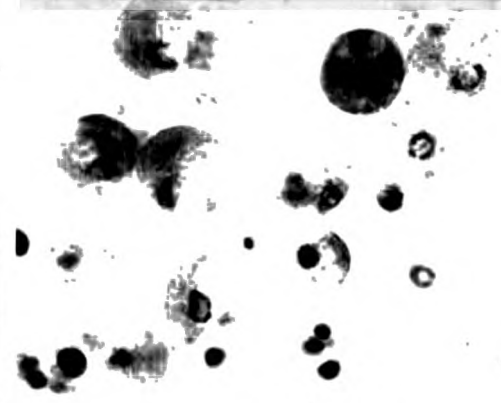


127

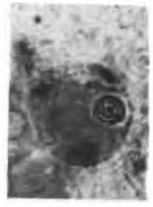
a b

128





129



a b

130

131

UNIV.

大正八年二月二十日印刷
大正八年二月二十五日發行

編纂兼發行者
九州帝國大學醫科大學

印刷者
大久保秀次郎
東京府北豐島郡巢鴨町三丁目拾番地

印刷所
株式會社東京築地活版製造所
東京市京橋區築地二丁目十七番地

賣捌所
丸善株式會社
東京・大阪・京都・福岡・仙臺

EXCHANGE
JUL 7 1920

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISERLICHEN UNIVERSITÄT KYUSHU.

FUKUOKA, JAPAN.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

BAND V.
HEFT II.
1920.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISERLICHEN UNIVERSITÄT KYUSHU.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND V.
HEFT II.
1920.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISERLICHEN UNIVERSITÄT KYUSHU.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND V.
HEFT II.
1920.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

INHALT.

Band V. Heft 2.

Mitteilung ueber die Aetiologie, Epidemiologie und Pathologie der „Nanukayami (Siebentagefieber)".

Von A. o. Prof. Dr. Yutaka Ido, Dr. Hiroshi Itō, Dr. Hidetsune Wani, Dr. Kikuzo Okuda und Dr. Rokuro Hōki Assistenten der Klinik 81

Die zweite Mitteilung ueber die Aetiologie der Nanukayami (Siebentagefieber).

Von A. o. Prof. Dr. Yutaka Ido, Dr. Hiroshi Itō und Dr. Hidetsune Wani, Assistenten der Klinik 115

Zur experimentellen Erzeugung des Gallenblasenhydrops.

Von Dr. R. Toida, Dozent an der Klinik 131

Bakteriologische Untersuchungen des Gallenblaseninhaltes bei Cholelithiasis.

Von Dr. R. Toida, Dozent an der Klinik. 145

Die energetische Betrachtung ueber den Stoffwechsel des japanischen Säuglings.

Von Dr. R. Yano, A. o. Professor. 189

Aus der 1. med. Klinik der Kaiserlichen Universität Kyushu zu Fukuoka, Japan.
(Direktor Prof. Dr. Ryokichi Inada.)

Mitteilung ueber die Aetiologie, Epidemiologie und Pathologie der „Nanukayami (Siebentagefieber)".

Von

A. o. Prof. Dr. **Yutaka Ido**, Dr. **Hiroshi Itō**, Dr. **Hidetsune Wani**, Dr. **Kikuzo Okuda** und Dr. **Rokuro Hōki**,
Assistenten der Klinik.

Einleitung.

In der Provinz Fukuoka herrscht von Alters her ausser der Weilschen Krankheit noch eine andere Krankheit „Nanukayami (Siebentagefieber)". Die Krankheitssymptome des Siebentagefiebers sind denen der atypischen Form der Weilschen Krankheit, welche gewöhnlich keinen Ikterus zeigt und leicht verläuft, sehr ähnlich. Die Nanukayami verläuft akut mit plötzlich auftretendem Fieber, starker allgemeinen Mattigkeit, Hyperämie der Conjunctiva bulbi, heftigen Muskelschmerzen, Verdauungsstörungen und Anschwellung der Lymphdrüsen. Ausserdem kommt bei dieser Krankheit im früheren Stadium Albuminurie und Leukozytose zum Vorschein. Auch tritt Trübung des Glaskörpers als Nachkrankheit auf. Der Krankheitsverlauf ist relativ kurz und scheint keine Mortalität zu zeigen. Da die Nanukayami in Städten wie Fukuoka nicht vorkommt, sondern auf das Land beschränkt ist, die Untersuchung der Krankheit mit vielen Unbequemlichkeiten verknüpft.

Da die Nanukayami wie schon erwähnt der Spirochaetosis icterohaemorrhagica den Symptomen nach täuschend ähnlich ist, ist es lange eine Streitfrage gewesen, ob die beiden Krankheiten ein und dieselbe oder zwei selbständige Krankheiten seien.

Auf dem ärztlichen Kongress zu Kyushu im Jahre 1889 scheinen die Ansichten vieler Autoren dahin gegangen zu sein, dass es sich um ein und dieselbe Krankheit handle. Eine abweichende Meinung vertrat Prof. Dr. Inada (Direktor unserer Klinik). Er untersuchte viele Fälle von Nanukayami in den Jahren 1909–1910, und im Jahre 1910 veröffentlichte er seine Ansicht, dass sich hier zwei selbständige Krankheiten vorliegen. Da aber damals der Krankheitserreger der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, welcher im Januar 1915 in unserer Klinik entdeckt wurde, noch nicht festgestellt war, konnte man noch kein entscheidendes Urteil fallen. Ido und Wani konnten seit dem Herbst 1915 auf dem Lande in der Provinz Fukuoka viele Fälle von Nanukayami beobachten und durch die epidemiologische Untersuchung und Immunitätsforschung feststellen, dass diese beiden Krankheiten zwei selbständige sind, was sie schon im Mai 1916 veröffentlichten. Seither stellten wir Untersuchungen über den Erreger des Siebentagefiebers an, obgleich solche schon seit Jahren von mehreren Autoren ohne Ergebnis gemacht worden waren, und wir konnten im Oktober 1916 feststellen, dass der Erreger der Nanukayami auch eine Spirochaete ist, welche der Form und Bewegung nach der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae (dem Erreger der Weilschen Krankheit) täuschend ähnlich, doch von dieser entschieden trennbar ist. Zu weiterer Untersuchung konnten wir feststellen, dass die Feldmaus ein Träger dieser Spirochaete ist. Auch konnten wir die Verbreitung des Siebentagefiebers in Japan untersuchen. Nähere Angaben folgen untenstehend.

I. Die Entdeckung des Krankheitserregers.

(Ido, Ito und Wani.)

Die Methode, durch welche wir den Erreger der Nanukayami finden konnten, war dieselbe, mit der Prof. Dr. Inada und Ido den Erreger der Weilschen Krankheit entdeckten. Wir injizierten das Blut und den Harn des Kranken den verschiedenen Tieren intraperitoneal und beobachteten, ob die Versuchstiere später unter dem Siebentagefieber ähnlichen Symptomen erkranken. Die Fälle, welche wir zur Untersuchung brachten, betrugen seit dem Jahre 1915 6. Die Art der Versuchstiere war, wie wir sie unten im 2. Kapitel

tabellarisch zeigen werden, verschieden. Am 27ten Oktober 1916 starb ein Meerschweinchen, welchem am 1sten Oktober desselben Jahres das Blut eines Kranken (Fall III) injiziert worden war, ohne auffallende Symptome. Wir konnten bei diesem Meerschweinchen in den nach Levaditi gefärbten Präparaten der Nieren eine spärliche Anzahl von Spirochaeten finden. Da aber die Spirochaete schon fixiert und gefärbt war, konnten wir sie nicht weiter untersuchen. Indessen konnten wir noch einen anderen Kranken (Fall V) beobachten. Von diesem Kranken entnahmen wir Blut und injizierten es 3 Meerschweinchen, 2 Kaninchen und 3 Mäusen intraperitoneal. Unter diesen Versuchstieren fieberten die 3 Meerschweinchen alle am 5.–6. Tage und starben am 7.–9. Tage. Eines der Meerschweinchen zeigte geringen Ikterus und alle Blutung an den Lungen. Wir fanden in den Lebern mittelst Dunkelfeldbeleuchtung reichliche Spirochaeten. Die Form und Bewegung dieser Spirochaeten waren den der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae sehr ähnlich. Daher hielten wir zuerst die Spirochaeten für die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae und demgemäss diesen Kranken für Spirochaetosis ictero-haemorrhagica. Aber als wir den Sektionsbefund des Meerschweinchens noch einmal genau beobachteten, fanden wir, dass er im Vergleich zu dem des an Spirochaetosis ictero-haemorrhagica gestorbenen Meerschweinchens entschieden verschieden und in mehreren Punkten den Symptomen des Siebentagefiebers ähnlich war. Obgleich eins der 3 Meerschweinchen den Ikterus zeigte, war er sehr schwach. Die Blutungen waren bei diesen Meerschweinchen viel schwächer als bei der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica. Ausserdem war bei diesen Meerschweinchen die Lymphdrüsenanschwellung sehr ausgeprägt. Die Lymphdrüsenanschwellung war bei diesen Meerschweinchen auf Hyperplasie zurückzuführen, während sie bei der experimentellen Erkrankung der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica in Hyperämie und Blutung ihren Grund hatte. Dieser Sektionsbefund entspricht viel mehr der experimentellen Erkrankung des Siebentagefiebers als der der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica.

Daher mussten wir nun bestimmen, ob diese in der Leber der experimentell erkrankten Meerschweinchen von uns gefundene Spirochaete wirkliche die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae sei, oder ob sie eine andere selbständige sei. Zu diesem Zweck stellten wir Versuche an, ob das Rekonvaleszentenserum der Spirochaetosis ictero-haemor-

rhagica (4 Fälle) und das mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae immunisierte Pferdeserum dieser Spirochaete gegenüber einen spirochaetozid und -lytisch wirkenden Immunkörper enthalten und ob das mit der oben erwähnten Spirochaete immunisierte Ziegenserum umgekehrt gegen die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae (2 Stämme) auch einen spezifischen Immunkörper besitzt. Wir führten daher erstens auf zweierlei Weise, wie folgende, die Pfeiffersche Versuche aus.

Die Tabelle der Pfeifferschen Versuche, welche mit der Spirochaeta des Siebentagefiebers und dem Rekonvaleszentenserum der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica ausgeführt wurden.

Nr.	In die Peritonealhöhle des Meerschweinchens injiziert.		Zahl der Spirochaeten in der Peritonealflüssigkeit.		Weiterer Verlauf des Meerschweinchens.	Sektionsbefund.	Resultat.
	Serum.	Spirochaete.	nach 30′.	nach 2 Std.			
Kontroll.	Hatai-S. (Nanukayami) 1ccm	Spirochaeta hebdomadis (10 Spir. in 1 G.F.) 1ccm	Keine Spir. in 1 Präparat.	Keine Spir. in 1 Präparat.	gesund.		+
1	Satake-S. (Spir. ict.-haem.) 1ccm	„	1–2 in 1 G.F., lebhaft.	1–2 Spir. in 1 G.F., lebhaft.	am 6 Tag ohne Ikterus gestorben.	+	–
2	Ogata-S. (Spir. ict.-haem.) 1ccm	„	„	„	am 4. Tag ohne Ikterus gestorben.	+	–
3	Uchida-S. (Spir. ict.-haem.) 1ccm	„	1 in 1 G.F., lebhaft.	1–2 in 1 G.F., lebhaft.	am 5. Tag ohne Ikterus gestorben.	+	–
4	Fujii-S. (Spir. ict.-haem.) 1ccm	„	„	„	am 7. Tag ohne Ikterus gestorben.	+	–
5	Pferdeimmunserum (Spir. ict.-haem.) 1ccm	„	2–3 in 1 G.F., lebhaft.	2–3 in 1 G.F., lebhaft.	am 6. Tag an Ikterus gestorben.	+	–

Die Tabelle der Pfeifferschen Versuche, welche mit dem mit der Spirochaeta hebdomadis immunisierten Ziegenserum und der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae ausgeführt wurden.

Nr.	In die Peritonealhöhle des Meerschweinchens injiziert.		Zahl der Spirochaeten in der Peritonealflüssigkeit.		Weiterer Verlauf des Meerschweinchens.	Sektionsbefund.	Resultat.
	Serum.	Spirochaete	nach 30′.	nach 2 Std.			
troll.	Mit der Spir. hebdomadis immunisiertes Ziegenserum. 1ccm	Spirochaeta hebdomadis (10 Spir. in 1 G.F.) 1,0 ccm	keine Spir. in 1 Präparat.	keine Spir. in 1 Präparat.	am 8. Tag ohne Ikterus gestorben.	–	+
1	"	Spir. ict haem. (aus Kimura.) 1,0 ccm	in 3-4 G.F., lebhaft	1 in 2-3 G.F., lebhaft.	am 4. Tag deutl. Ikterus gestorben.	+	–
2	"	Spir. ict.-haem (aus Nishimura). 1,0ccm	1-2 in 1 G.F., lebhaft.	1-2 in 1 G.F., lebhaft.	am 5. Tag an Ikterus geringen grades gestorben.	+	–

N.B. G.F.=Gesichtsfeld. Spir.=Spirochaete.

Wie die Tabelle zeigt, fielen die Resultate aber alle völlig negativ aus: Weder besitzt das mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae immunisierte Serum gegen die von uns gefundene Spirochaete einen spezifischen Immunkörper, noch hat das Immunserum von dieser Spirochaete eine Wirkung auf die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae.

Wir führten dann zweitens die Versuche aus, ob das mit einer Spirochaete immunisierte Serum gegen die im Blute des mit anderer Spirochaete infizierten Meerschweinchens zirkulierende Spirochaete spirochaetozid und -lytisch einwirkt. Zu diesem Zweck stellten wir die Behandlungsversuche an. Wir liessen die Meerschweinchen mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae resp. mit der von uns gefundenen Spirochaete erkranken und injizierten, wie die folgende Tabelle zeigt, das mit anderer Spirochaete immunisierte Serum nach dem Auftreten der Spirochaete im Blute.

Die Tabelle der Behandlungsversuche des experimentellen Siebentagefiebers des Meerschweinchens mit dem Immunserum der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae.

Nr.	Fall.		Körpergewicht des Meerschweinchens. (Gramm).	Befund der Spirochaete im Blute am 3. Krankheitstage (wobei das Immunserum injiziert wurde).	Injiziertes Immunserum.			Weiterer Verlauf des Meerschweinchens.		
					Art.	Injektionsmodus.	Menge. (ccm)	Befund der Spir. im Blute 24 Std. nach der Seruminjektion:	Verlauf.	Spir. in der Leber.
1	T^{24}_{n}	Hauptversuche	127	1 in 1 Präparat.	Immunserum der Spirochaeta ictero haemorrhagiae.	subkutan	1,0	+ 1 in 1-2 Reihe.	Am 5. Tage gestorben.	+
2	T^{25}_{n}		135	do	do	do	do	+ 1 in 1 Reihe.	Am 6. Tage gestorben.	+
3	T^{26}_{n}		150	do	do	do	do	+ 1-2 in 1 Reihe.	do	+
4	T^{27}_{n}		152	do	do	do	do	+ 2-3 in 1 Reihe.	Am 7. Tage gestorben.	+
5	T^{28}_{n}		155	1 in mehrerer Reihe.	do	do	do	+ 1 in 2-3 G.F.	Am 5. Tage gestorben.	+
6	T^{29}_{n}	Kontrollversuche.	148	1 in 1 Präparat.	Immunserum der Spirochaeta des Siebentagefiebers.	do	3,0	— keine Spir. in 1 Präparat.	Am 18. Tage getötet.	—
7	T^{30}_{n}		140	do	do	do	do	— do	do	—
8	T^{31}_{n}		151	do	do	do	do	— do	do	—
9	T^{32}_{n}		152	1 in mehrerer Reihe.	Das Serum nicht injiziert.			+ 1 in mehreren Reihe.	Am 4. Tage gestorben.	+

Anm. Eine Reihe entspricht ca. 70 Gesichtsfeldern.

Die Tabelle der Behandlungsversuche der experimentellen Spirochaetosis icters-haemorrhagica des Meerschweinchens mit dem Immunserum der Spirochaeta des Siebentagefiebers.

Nr.	Fall.	Körpergewicht des Meerschweinchens. (Gramm)		Befund der Spirochaete im Blute am 3. Krankheitstag. (wobei das Immunserum injiziert wurde).	Injiziertes Immunserum.			Weiterer Verlauf des Meerschweinchens.		
					Art.	Injektionsmodus.	Menge. (ccm)	Befund der Spir. im Blute nach der Seruminjektion.	Verlauf.	Spir. in der Leber.
1	T^{26}_{b}	Hauptversuche.	227	1 in Präparat.	Immunserum der Spirochaeta des Siebentagefiebers.	Subkutan	3,0	+ 1–2 in 1 G.F., nach 24 Std.	Am 5. Tage gestorben.	+
2	T^{27}_{b}		182	1 in mehrerer Reihe	do	do	do	+ 3–4 in 1 Reihe, nach 7 Std.	Am 4. Tage gestorben.	+
3	T^{28}_{b}		202	1–2 in 1 Reihe.	do	do	do	+ 3–4 in 1 Reihe, nach 7 Std.	do	+
4	T^{29}_{b}		215	1 in 1 Präparat.	do	do	do	+ 1–2 in 1 G.F., nach 24 Std.	Am 5. Tage gestorben.	+
5	T^{30}_{b}		265	do	do	do	do	+ 1 in mehreren G.F., nach 24 Std.	do	+
6	T^{31}_{b}		270	1 in mehrerer Reihe.	do	do	do	+ 1 in 1–2 Reihe nach 7 Std.	do	+
7	T^{32}_{b}		199	1 in 1 Präparat.	do	do	do	+	Am 4. Tage gestorben.	+
8	T^{33}_{b}	Kontrollversuche.	225	1 in 1 Präparat.	Immunserum der Spirochaeta icterohaemorrhagiae.	do	do	– Keine Spir. in 1 Präparat, nach 1 Std.	Am 18. Tage getötet.	–
9	T^{34}_{b}		227	1 in mehrerer Reihe.	do	do	do	– do	Am 5. Tage gestorben.	–
10	T^{35}_{b}		23	1 in 1 Präparat.	Das Serum nicht injiziert.			+ 2–3 in 1 G.F., nach 24 Std.	do	+

Aus den oben beigefügten Tabellen ist zu schliessen, dass die Versuche auch gleich wie bei den Pfleifferschen Versuchen ausfielen: d.h. Keine Heilwirkung besitzt das mit einer Spirochaete immunisierte Serum gegen die durch andere Spirochaete erkrankten Meerschweinchen. Die Versuchstiere waren also alle unter den typischen Symptomen gestorben, während bei den Kontrolltieren, denen das betreffende Immunserum injiziert worden waren, die Spirochaeten sofort nach der Injektion aus dem Blute verschwanden, und dementsprechend die Kontrolltiere von der experimentellen Erkrankung ausgeheilt wurden.

Zur weiteren Untersuchung stellten wir folgende Versuche an. Wenn die von uns gefundene Spirochaete mit der Spirochaeta icterohaemorrhagiae identisch wäre, so musste das Meerschweinchen, das einmal die experimentelle Erkrankung durch eine Spirochaete durchgemacht hat, gegen die weitere Impfung der anderen schon refraktär sein. Wir injizierten 8 gesunden Meerschweinchen die Spirochaete des Siebentagefiebers intraperitoneal, und liessen sie einmal experimentell erkranken. Nach dem Verschwinden der Spirochaeten aus dem Blute injizierten wir 6 von ihnen die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae reichlich enthaltende Leberemulsion oder Reinkultur, und den übrigen 2 die von uns gefundenen Spirochaete enthaltende Leberemulsion als Kontrollversuche. Anderseits liessen wir 7 Meerschweinchen einmal die experimentelle Erkrankung der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica hervorrufen. Wir behandelten dann die Meerschweinchen mit dem spezifischen Immunserum. Und als die Meerschweinchen von der experimentellen Erkrankung ausgeheilt sind, injizierten wir 4 von ihnen die reichlich von uns gefundene Spirochaeta enthaltende Leberemulsion, und den übrigen 3 als Kontrolle die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae enthaltende Leberemulsion oder Reinkultar intraperitoneal. Diese 2 Reihen von Untersuchungen fielen, wie die Tabelle zeigen, aus.

Die Tabelle der Infektionsversuche mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae auf die das experimentelle Siebentagefieber durchgemachten Meerschweinchen.

Nr.	Fall		Datum der Impfung der Spir. des Siebentagefiebers. (Intraperitoneale Injektion)	Art der genesung.	Körpergewicht bei der Impfung der Spir. ictero-haemorrhagiae. (30 IV'17)	Impfmaterial.			Weiterer Verlauf des Meerschweinchens.			
						Art	Impfungsmodus	Menge	Resultate der Infektion	Auftreten der spir. im Blute	Weiterer Verlauf.	Spir. in der Leber.
1	T^{8}_{n}	Hauptversuche.	12/IV'17	Naturheilung.	270 g	Spir. icterohaemorrhagiae.	Intraperitoneal.	2.0 ccm (10 Spir. in 1.G.F.)	+	+ (5.T.)	am 7. Tage gestorben.	+
2	T^{9}_{n}		„	„	253 g	„	„	„	+	+ („)	Am 6. Tag gestorben.	+
3	T^{10}_{n}		30/III'17	„	254 g	„	„	„	+	+ (6.T.)	Am 8. Tag gestorben.	+
4	T^{11}_{n}		8/IV „	„	274 g	„	„	„	+	+ („)	„	+
5	T^{21}_{n}		12/IV „	Serumbehandlung.	155 g	„	„	„	+	+ (3.T.)	Am 6. Tag gestorben.	+
6	T^{22}_{n}		16/IV „	„	263 g	„	„	„	+	+ (3.T.)	Am 6. Tag gestorben.	+
7	T^{12}_{n}	Kontrollversuche.	25/III „	Naturheilung.	184 g	Spir. des Siebentagefiebers.	„	„	–	–	Am 19. Tag gestorben.	–
8	T^{13}_{n}		4/IV „	„	158 g	„	„	„	–	–	Am 22. Tag gestorben.	–
9	T^{14}_{n}		gesunde Meerschweinchen		160 g	„	„	„	+	+ (4.T.)	Am 6. Tag gestorben.	+
10	T^{16}_{n}				202 g	„	„	„	+	+ („)	„	+
11	T^{15}_{n}				245 g	Spir. icterohaemorrhagiae.	„	„	+	+ („)	Am 5. Tag gestorben.	+
12	T^{23}_{n}				185 g	„	„	„	+	+ (3.T.)	„	+

Die Tabelle der Infektionsversuche mit der Spirochaeta des Siebentagefiebers auf die die experimentelle Spirochaetosis icterо-haemorrhagica durchgemachten Meerschweinchen.

Nr.	Fall		Datum der Impfung der Spir. icterо-haemorrhagiae. (Hautinfektion)	Art der Genesung.	Körpergewicht bei der Impfung der Spir. des Siebentagefiebers. (30 IV)	Impfmaterial.			Weiterer Verlauf des Meerschweinchens.			
						Art.	Impfungsmodus.	Menge.	Resultate der Infektion	Auftreten der Spir. im Blute	Weiterer Verlauf.	Spir. in der Leber.
1	T^{8}_{b}	Hauptversuche	17/IV/17	Serumbehandlung (23/IV/17	193 g	Spir. des Siebentagefiebers.	Intraperitoneal.	2.0 ccm (10 Spir. in 1 G.F.)	+	+ (4. Tag)	Naturheilung.	
2	T^{9}_{b}		„	„	177 g	„	„	„	+	+ „	Am 6. Tag gestorben.	+
3	T^{10}_{b}		„	„	153 g	„	„	„	+	+ „	do	+
4	T^{11}_{b}		„	„	142 g	„	„	„	+	+ „	Am 5. Tag gestorben.	+
5	T^{15}_{b}	Kontrollversuche.	11/IV/17	Serumbehandlung. (16/IV/17)	210 g	Spir. icterohaemorrhagiae.	„	„	—	—	Am 7. Tag gestorben.	—
6	T^{16}_{b}		„	„	265 g	„	„	„	—	—	Am 30. Tag gestorben.	—
7	T^{17}_{b}		„	„	220 g	„	„	„	—	—	Am 16. Tag gestorben.	—
8	T^{18}_{b}		Gesunde Meerschweinchen		245 g	„	„	„	+	+ (4. Tag)	Am 6. Tag gestorben.	+
9	T^{19}_{b}				160 g	Spir. des Siebentagefiebers.	„	„	+	+ „	do	+
10	T^{20}_{b}				202 g	„	„	„	+	+ „	Am 7. Tag gestorben.	+

Wie die Tabelle zeigt, bekamen die Meerschweinchen des Hauptversuches alle die typische experimentelle Erkrankung, während die des Kontrollversuches ausgenommen gesunde Meerschweinchen sich nicht erkrankten. Durch diese Versuche konnten wir feststellen, dass die Immunisierung des Meerschweinchens mit der einen Spirochaete gegen die Impfung der anderen Spirochaete keinerlei schützende Kraft hervorruft.

Nach den oben genannten Ergebnissen konnten wir feststellen, dass die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae und die vom Kranken Siebentagefiebers gewonnene Spirochaeta zwei selbständige Spirochaeten sind, obgleich sowohl die Form als auch die Bewegung bei ihnen einander täuschend ähnlich sind.

Die nächste Frage war die Beziehung der von uns gefundenen Spirochaeten zu dem Kranken, aus dessen Blut sie durch Tierexperimente gewonnen wurden. Da wir schon erfahren hatten, dass diese Art von Spirochaeten beim gesunden Meerschweinchen keineswegs zu finden ist und man durch die Injektion des Blutes der Gesunden oder Kranken anderer Genese dem Meerschweinchen keine derartigen Symptome, wie wir sie oben erwähnt haben, hervorrufen kann, kann man mit Recht sagen, dass unsere Spirochaete wirklich im Blute des Kranken sich befand, durch die Injektion desselben auf das Versuchstier, das Meerschweinchen, überging, und dort eine experimentelle Erkrankung hervorrief. Zum weiteren Beweise untersuchten wir das Verhalten des Serums im Rekonvaleszenzstadium der Kranken des Siebentagefiebers zu dieser Spirochaete, da wir das Vorhandensein des spezifischen Immunkörpers darin vermuteten. Wenn dieses der Fall ist, so muss die gleichzeitige Injektion des Rekonvaleszenzserum das Meerschweinchen vor der experimentellen Erkrankung schützen. Wir injizierten den Meerschweinchen das Rekonvaleszentenserum gleichzeitig mit der von uns gefundenen Spirochaete. Diese Meerschweinchen blieben ganz gesund, während ein Meerschweinchen welches statt Rekonvaleszentenserum das der Spirochaetosis ictero-haemorrhagiae bekommen hatte und ein Kontrolltier ohne Serum an typischen Erkrankungen starben.

Die Tabelle der Pfeifferschen Versuche, welche mit der Spirochaeta, die wir durch Tierexperiment von einem Nanukayami-Kranken (Fall V, Hatai) bekommen hatten, und dem von diesem Kranken an dem Rekonvaleszenzstadium entnommenen Serum ausgeführt wurde.

Nr.	In Peritonealhöhle des Meerschweinchens injiziert		Zahl der Spirochaeten in der Peritonealflüssigkeit.		Weiterer Verlauf des Versuchstiers.	Sektionsbefund.	Resultat.
	Serum.	Spirochaete.	nach 30′.	Nach 2 Std.			
1	Hatai-Serum. (Nanukayami) 1.0 ccm	Von einem Nanukayami-Kranken (Hatai) bekommene Spirochaete 1.0 ccm (10 Spir in 1 G.F.)	Keine Spir. in 1 Präparat	Keine Spir in 1 Präparat	gesund	–	+
2	"	"	"	"	"	–	+
3	Satake-Serum (Spir. ictero-haemorrhagica) 1.0 ccm	"	1–2 in 1 G.F.	1 in 1 G.F.	am 5. Tag gestorben	+	–
4	Physiologische Nacl-lösung. 1.0 ccm	"	6–7 in 1 G.F.	6–7 in 1 G.F.	Am 4. Tag gestorben	+	–

N.B. G.F. = Gesichtsfeld. Spir. = Spirochaete.

Nach diesen Tatsachen zu urteilen ist die Spirochaete, welche wir von einem Nanukayami-Kranken durch die Tierexperimente fanden, als der Erreger mit Recht anzusehen. Aber wenn diese Spirochaete der Erreger des Siebentagefiebers in der Provinz Fukuoka ist, so mussten wir bei allen Fällen, welche uns zur Untersuchung kamen, durch die Tierexperimente dieselbe Spirochaete finden. Wir injizierten das Blut der Kranken bei je einem Falle am 3. und 4., bei 3 Fällen am 6. und bei einem Falle am 8. Tag dem Meerschweinchen. Und nur bei einem am 6. Erkrankungstag untersuchten Falle erhielten wir ein positives Resultat. Das war uns damals eine unlösbare Frage. Wir konnten diese Frage erst durch umfangreiche Studien über die Empfänglichkeit des Meerschweinchens gegen diese Spirochaete lösen. Wie wir anderswo genau beschreiben werden, ist das kleine resp. junge Meerschweinchen viel empfänglicher als das grosse resp. alte. Alte Meerschweinchen erkranken trotz der Impfung mit der reichlich Spirochaeten enthaltenden Leberemulsion oder Reinkultur oft nicht, während die jungen dagegen leicht typisch erkranken. Wir führten anfangs die Tierexperimente bei der Nanukayami mit mehr grossen resp. alten Meerschweinchen aus, da die jungen Meersehweinchen weniger widerstandfähig sind und leicht absterben. Die oben genannten negativen Fälle sind daher darauf zurückzuführen, dass wir alte Meerschweinchen als Versuchstiere gebracht hatten. Wenn die Nanukayami jetzt in der Provinz Fukuoka herrschte und wir mit Meerschweinchen von geeigneten Gewicht noch einmal die Tierexperimente ausführen könnten, so könnte man das Thema von Grund aus klären. Aber da die Nanukayami in Japan nur im Herbst herrscht, so mnss man leider bis zum nächsten Herbste warten. Wenn man daher jetzt feststellen will, ob es sich bei der von uns entdeckten Spirochaete um den Erreger des Sibentagefiebers handelt, so muss man in dem Serum der Personen, die früher einmal das Siebentagefieber durchgemacht haben, den diesen Spirochaeten gegenüber spirochaetozid und -lytisch wirkenden Immunkörper nachweisen. Wir konnten von 18 Fällen das Serum entnehmen. Wir stellten die Pfeifferschen Versuche mit diesem Serum und unserer Spirochaete mit Kontrollversuchen an. Unter diesen 18 Fällen konnten wir bei 14 Fällen diesen Spirochaeten gegenüber einen spirochaetolytisch und -zid wirkenden Immunkörper nachweisen. Die Kontrollversuche zeigten, dass das Serum von 18 Fällen gegen die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae keinen spezifischen Immun-

körper hat. Nach den obengenannten Tatsachen zu urteilen, ist die Spirochaete sicher als der Erreger der Nanukayami anzusprechen.

Nach langen Untersuchungen konnten wir entdecken, dass der natürliche Träger dieser Spirochaeta die Feldmaus (Microtus montebelli) ist, wie die Ratte der Träger der Spirochaeta ictero-hamorrhagiae ist, und in der Gegend, wo die Feldmaus reichlich vorkommt, im Herbst die Nanukayami herrscht.

Nach den oben genannten Ergebnissen konnten wir feststellen, dass die von uns gefundene Spirochaeta der Erreger der Nanukayami (Siebentagefiebers) ist. Wir nannten diese Spirochaeta „Spirochaeta hebdomadis (Spirochaeta des Siebentagefiebers)".

Wir konnten also den Erreger der Nanukayami dadurch feststellten.

1. Dass wir durch die Tierexperimente von einem Nanukayami-kranken eine neue Art von Spirochaete finden konnten.

2. Diese Spirochaete von der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae in Bezug auf Immunitätsverhalten offenbar zu trennen ist, obgleich sie dieser nach Form und Bewegung sehr ähnlich ist.

3. Das Meerschweinchen durch die Impfung der Reinkultur dieser Spirochaeten unter dem Siebentagefieber ähnlichen Symptomen erkrankt.

4. Das Serum des Rekonvaleszenzstadiums des Siebentagefiebers dieser Spirochaete gegenüber einen spirochaetozid und -lytisch wirkenden Immunkörper enthält.

5. Die Feldmaus (Microtus montebelli) ein natürlicher Träger dieser Spirochaete ist, und sie in den Nieren diese Spirochaete trägt und dauernd in den Harn ausscheidet.

6. Und dass die Nanukayami ausschliesslich in Gegenden herrscht, wo die Feldmaus reichlich vorkommt.

Nachtrag: Wir konnten vor kurzem erfahren, dass ein Mädchen, welches täglich in unserem Laboratorium bearbeitet war, vom Siebentagefieber angesteckt wurde. Es erkrankte am 11. Mai 1917. Wir konnten von erstem Erkrankungstage an diese Krankheit beobachten. Und anfangs hielten wir die Krankheit den Symptomen nach für die Spirochaetosis ictero-haemorrhagica. Wir konnten am 2. Krankheitstage das Blut des Kranken entnehmen und es den 2 Meerschweinchen intraperitioneal injizieren. Allen diese Meersch-

weinchen liessen am 4. Tage im Blute Spirochaeten mittelst Dunkelfeldbeleuchtung nachweisen. Da aber die Meerschweinchen spontan von selbst ohne Ikterus zu zeigen ausheilten, hegten wir Verdacht dass diese Krankheit das Siebentagefieber sei. Wir stellten daher Versuche an, ob diese Spirochaete die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae oder die des Siebentagefiebers sei. Das Resultat ergab, dass die Spirochaete der Tierexperimente und der Immunitätsuntersuchung nach die Spirochaeta des Siebentagefiebers ist, demgemäss diese Krankheit dem Siebentagefieber völlig übereinstimmt. Da in der Stadt Fukuoka Siebentagefieber nicht auftritt, kann man bei diesem Falle die Ansteckung zu Hause ausschliessen. Die Patientin arbeitete sich täglich in unserem Laboratorium und verletzte an den Finger mit der Injektionsspritze, welche von der Spirochaete des Siebentagefiebers beschmutzt war. Wir konnten daher ungezwungen schliessen, dass sie in unserem Laboratorium von der Spirochaeta des Siebentagefiebers angesteckt wurde. Obgleich man in unserer Klinik seit 3 Jahren her mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae noch grösseren Gefahren ausgesetzt wurde, konnte man niemals eine Laboratoriuminfektion beobachten.

II. Die Tierexperimente.

Ido, Ito und Wani

Wir werden weiter die Tierexperimente, durch welche wir den Erreger des Siebentagefiebers finden konnten, mitteilen. Niemand hatte in Japan die Tierexperimente bei dem Siebentagefieber angestellt, bis wir im September 1915 damit begannen. Diese Tierexperimente zeigten uns den richtigen Weg zur Entdeckung des Krankheitserregers.

Die Fälle, welche wir zu diesen Versuchen anwandten, betrugen vom September 1915 bis zum November 1916 nur 6. Wir stellten diese Versuche bei je einem Falle am 3. und 4., bei 3 Fällen am 6. und bei einem Falle am 8. Tage an. Die Versuchstiere waren verschieden und zwar Meerschweinchen, Kaninchen, Mäuse und weisse Ratten. Wir injizierten das Blut der Kranken dem Meerschweinchen 2–3 ccm, dem Kaninchen 5–10 ccm, der Maus 0,5–1.0 ccm und der Ratte 1,0–2,0 ccm intraperitoneal. Wir werden die Ergebnisse hier tabellarisch angeben.

Die Infektionsversuche mit dem Blut und Harn der Kranken.

Fall.	Name.	Alter.	Datum.	Krankheitstag.	Art und Zahl der Versuchstiere.		Injektionsmaterial.	Injektionsdose	Resultat der Infektionsversuche.	Ikterus.	Blutung.	Spir. in der Leber.	Spir. in den Nieren.
1	Ōta	14 j	22/VIII 1915	6	Meerschweinchen	2	Blut	2.0 ccm	—	—	—	—	—
2	Shimizu	41 j	11/IX 1915	3	Meerschweinchen Kaninchen Weisse Ratte Maus	2 1 1 2	Blut Blut Blut Blut	2,0 ccm 5,0 ccm 1,0 ccm 0,5 ccm	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —
3	Yanaga	34 j	11/IX 1916	6	Meerschweinchen Meerschweinchen Maus Maus	2 1 2 1	Blut Harn Blut Harn	2.0 ccm 3,0 ccm 0,5 ccm 0,5 ccm	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	1 + 1 — — —
4	Kokubu	20 j	11/IX 1916	4	Meerschweinchen Maus	3 2	Blut Blut	2,0 ccm 0,2 ccm	— —	— —	— —	— —	— —
5	Hatai	53 j	16/X 1916	6	Meerschweinchen Kaninchen Maus	3 2 3	Blut Blut Blut	2,0 ccm 5,0 ccm 0,5 ccm	+ — —	1 + 2 — —	+ — —	+ — —	+ — —
6	Tanaka	19 j	10/XI 1916	8	Meerschweinchen	3	Blut	2,0 ccm	—	—	—	—	—

In 2 Fällen wurden 3 Kaninchen zum Versuche benutzt, wobei das Blut vom 3.–6. Krankheitstage in genügender Menge in die Peritonealhöhle injiziert wurde. Sie zeigten aber kein nennenswertes Symptom und sie blieben ganz gesund, während das Blut des Falles V beim Meerschweinchen infektionsfähig war. Versuche an Mäusen und weissen Ratten blieben ebenso ergebnislos. 15 Meerschweinchen wurden in 6 Fällen zum Versuche benutzt. Darunter fieberten 3 Meerschweinchen, welchen das Blut vom Falle V (am 6. Krankheitstage) intraperitoneal injiziert wurden, alle am 5.–6. Tage und sie starben am 7.–9. Tage. Eins von Meerschweinchen zeigte geringen Ikterus und alle die Blutung an den Lungen. Wir fanden in den Lebern dieser 3 Meerschweinchen mittelst Dunkelfeldbeleuchtung reichliche Spirochaeten, welche später als der Erreger des Siebentagefiebers bestätigt wurden. Die 12 Meerschweinchen, welchen genügende Menge Blut oder Harn von 5 Fällen (bei je einem Falle am 3. und 4., bei 2 Fällen am 6. und bei einem Falle am 8. Tage) intraperitoneal injiziert wurden, blieben aber ohne Ergebnis. Diese Resultate der Tierexperimente sind also im Vergleich mit denen bei Spirochaetosis ictero-haemorrhagica recht verschieden. Bei den Tierexperimenten der letzteren leiden die Meerschweinchen, welche das Blut innerhalb einer Woche vom Krankheitsbeginn injiziert wurden, meistenteils an typischer experimentellen Erkrankung. Worauf diese Verschiedenheit der Tierexperimente zurückzuführen ist, haben wir im vorigen Kapitel schon erörtert.

Wir konnten die von oben genannten 3 Meerschweinchen bekommenen Spirochaeten, die Spirochaeta des Siebentagefiebers, auf nächsten Meerschweinchen übertragen. Aber diese Uebertragung gelingt man nicht immer, während sie bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica äusserst leicht ist. Wenn auch die reichlich Spirochaeten des Siebentagefiebers enthaltende Leberemulsion injiziert wurden, fand die Infektion beim Meerschweinchen nicht immer statt. Die eine Gruppe von Meerschweinchen erkrankt typisch und sie lässt sich in der Leber reichliche Spirochaeten nachweisen. Bei einer anderen Gruppe von Meerschweinchen verschwinden die Spirochaeten aus dem Blute von selbst, nachdem die Meerschweinchen gefiebert hatten und die Spirochaeten einmal im Blute zum Vorschein gekommen waren. Die Meerschweinchen dabei entweder bleiben ganz gesund oder sterben nach einigen Tagen trotz des Verschwindens der Spirochaete. Bei letzten Meerschweinchen befinden sich die Spirochaeten nicht mehr

in der Leber. Bei noch anderer Gruppe bleiben die Meerschweinchen trotz der Injektion des Erregers ganz gesund, ohne nennenswerte Symptome zn bekommen. (Siehe Temperaturtabelle.) Worauf diese Verschiedenheit des Resultates zurückzuführen ist, konnten wir durch die Untersuchung der Empfänglichkeit des Meerschweinchens gegen diese Spirochaete erst feststellen. Wir stellten diese Versuche auf folgende Weise an. Wir injizierten den Meerschweinchen das gleiche Impfmaterial (die Leberemulsion) in der dem Körpergewicht entsprechenden Menge (1,0 ccm Spirochaeten enthaltende Leberemulsion pro 100 g Körpergewicht).

Die Tabelle der Infektionsversuche mit der Spirochacta des Siebentagefiebers enthaltenden Leberemulsion.

Versuchstier: Meerschweinchen.

Nr.	Fall.	Körpergewicht des Versuchstiers.	Intraperioneal injizierte Menge.	Weiterer Verlauf des Meerschweinchens.				
				Spir. im Blute.	Ikterus.	Verlauf.	Sektionsbefund.	Spir. in der Leber.
1	$H\frac{192}{a}X$	490 g	4,9 ccm	–	–	gesund.		
2	$H\frac{193}{a}X$	470 g	4,7 „	–	–	am 9. T. gestorben	+	–
3	$H\frac{194}{a}X$	440 g	4,4 „	–	–	gesund.		
4	$H\frac{195}{a}X$	25 g	2,6 „	+	–	gesund.		
5	$H\frac{196}{a}X$	250 g	2,5 „	+	–	am 7. T. gestorben	+	–
6	$H\frac{197}{a}X$	232 g	2,3 „	+	+	do	+	–
7	$H\frac{198}{a}X$	167 g	1,6 „	+	–	am 6. T. gestorben	+	+
8	$H\frac{200}{a}X$	144 g	1,4 „	+	–	am 4. T. gestorben	+	+

Wie die Tabelle zeigt, erkrankten die alten Meerschweinchen von über 200 Gramm Körpergewicht meistenteils nicht, und falls sie erkrankten, starben sie selten. Die jungen resp. kleinen Meerschweinchen (von unter 150 g Körpergewicht) erkranken dagegen fast immer typisch und sterben danach. Anfangs brauchten wir zu den Tierexperimenten mit dem Krankenblute des Siebentagefiebers nur grosse Meerschweinchen, weil jungen weniger widerstandfähig sind und an andere Ursache leicht sterben. Wie wir schon im vorigen Kapitel betont haben, ist das negative Resultat der Infektionsversuche beiden Fälle daher auf Verhalten des Körpergewichtes des Versuchstiers (des Meerschweinchens) zurückzuführen.

Falls die Infektion beim Meerschweinchen zustande gekommen ist, kann man die Krankheit auf das nächste übertragen. Aber, wie oben erwähnt, da die Meerschweinchen ab und zu nicht erkranken, ist es sehr schwer, den Stamm dieser Spirochaete durch die Uebertragung von Meerschweinchen zu Meerschweinchen zu erhalten. Man kann den Defekt durch die Reinkultur ersetzen. Um die experimentelle Erkrankung von Meerschweinchen zu übertragen, hat man 1–2 ccm Herzblut nach dem Erscheinen der Spirochaete des Siebentagefiebers oder 2–3 ccm 10% Leberemulsion, wenn das Tier gestorben ist, in die Peritonealhöhle zu injizieren. Auch kann man von der Haut mit oder ohne Wunde aus die Krankheit auf das nächste übertragen, wie beim Tierexperimente der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica. Die Uebertragung durch Injektion des während des Lebens entnommenen Herzblutes ist am sichersten, da sie leicht steril auszuführen ist.

Die Inkubationszeit schwankt je nach dem Infektionsmodus zwischen 2–8 Tagen. Nach der intraperitonealen Impfung des Blutes tritt die experimentelle Erkrankung in den meisten Fällen am frühesten auf. Bei der Hautinfektion ohne Wunde ist die Inkubationszeit am längsten.

Die Krankheitserscheinung des Meerschweinchens: Wie die klinischen Symptomen der Siebentagefiebers denen der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica sehr ähnlich sind, sind die Symptome der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens bei jenem denen bei dieser auch sehr ähnlich. Die Meerschweinchen zeigen nach einer bestimmten Inkubationsdauer Appetitlosigkeit, Fieber, Hyperämie der Conjunctiva bulbi, Abmagerung, Anämie, hämorrhagische Diathese und Leukozytose usw. Aber alle diese Symptomen

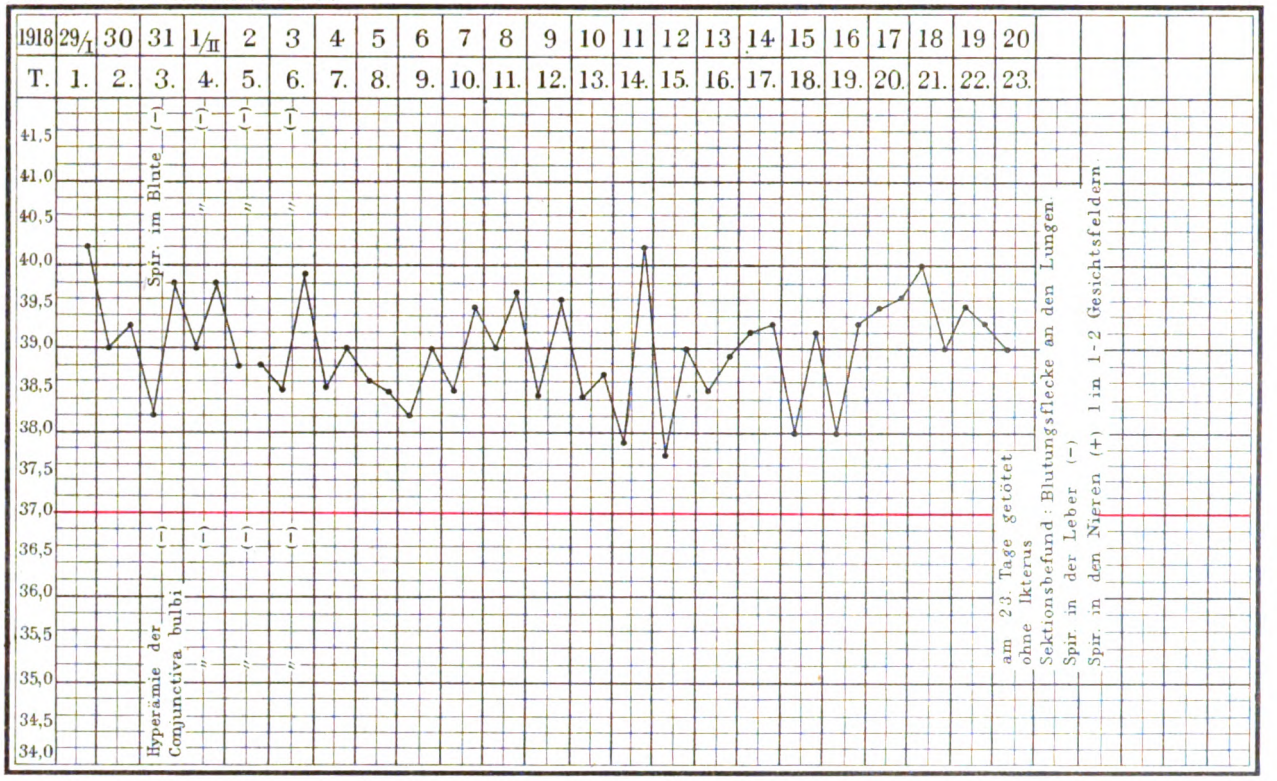
sind im Vergleich mit denen der experimentellen Erkrankung der Weilschen Krankheit viel leichter. Das Fieber setzt bei der Hautinfektion ohne Wunde nach 6–7 Tage ein, bei der Hautinfektion mit Skarifikation nach 4–5 Tagen, bei der intraperitonealen Injektion noch früher. Das Fieber, wenn die Krankheit übertragen wird, fehlt fast niemals und steigt meist plötzlich bis 38–40°C. auf. Das Fieber dauert 1–3 Tage, fällt in den meisten Fällen kritisch ab und zeigt vor dem Tode Kollapstemperatur. Bei der experimentellen Erkrankung des Siebentagefiebers, wenn das Meerschweinchen alt ist, bleibt es fast alle gesund. Der Ikterus, wenn auch nur in 17,4% der Fälle beobachtet wurde, war sehr gering. Wenn der Ikterus vorkommt, so tritt er mit dem Absinken des Fiebers auf. Die haemorrhagische Diathese ist bei der experimentellen Erkrankung des Siebentagefiebers auch sehr leicht; an den Lungen kommt die Blutung gewöhnlich typisch vor. An den anderen Stellen insbesondere an dem Bauchwand, dem retroperitonealen Bindegewebe und der Darmserosa jedoch kommt sie sehr gering. Der Prozentsatz der äusseren Blutung, wie die Tabelle zeigt, ist auch gering.

	Spirochaetosis ictero-haemorrhagica.	Siebentagefieber.
Mortalität des Meerschweinchens.	100,0%	60,8%
Das Auftreten des Ikterus beim Meerschweinchen.	99,9%	17,4%
Das Auftreten der Nasenblutung beim Meerschweinchen.	78,0%	4,4%

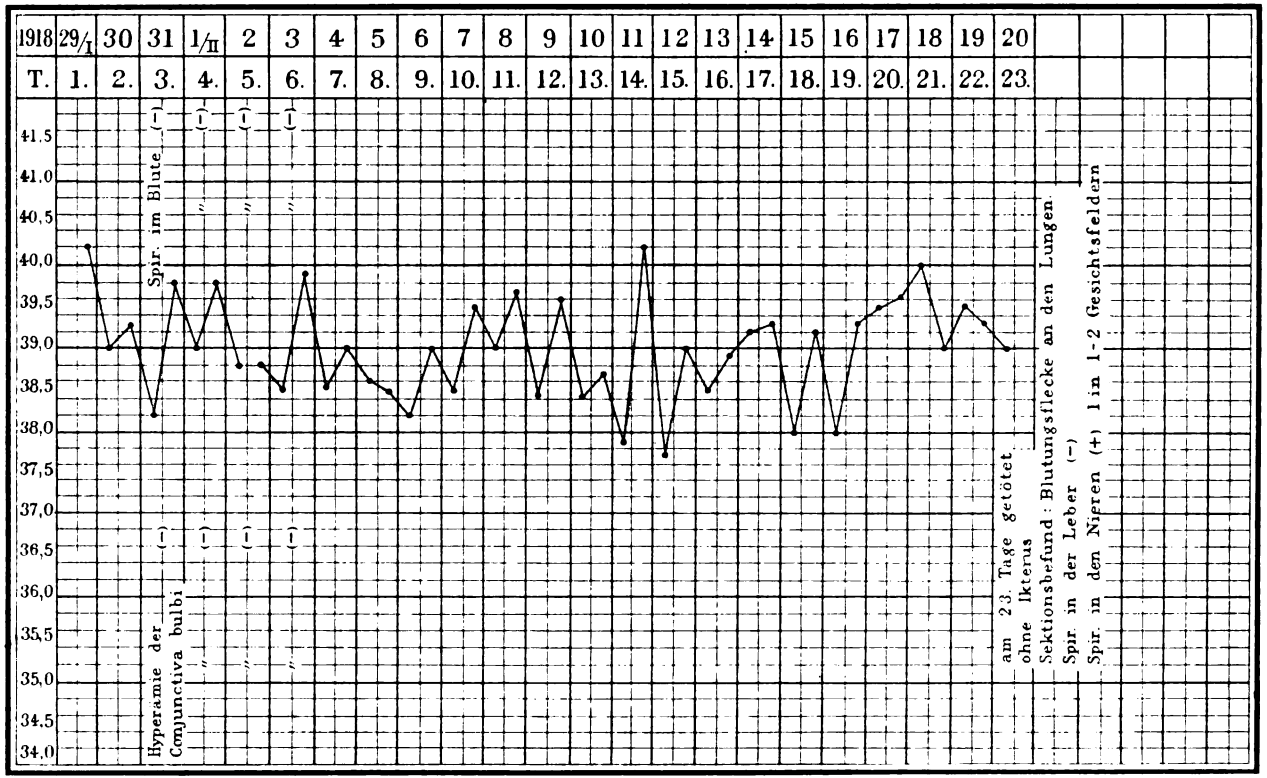
Wie schon manchmal erwähnt, kommt bei der experimentellen Erkrankung des Siebentagefiebers des Meerschweinchens manchmal eine spontane Heilung vor. Im solchen Falle verschwinden die Spirochaeten zuerst aus dem Blute, klingen dann die Hyperämie der Conjunctiva bulbi ab und zuletzt sinkt das Fieber ab. Und nach ca. einer Woche danach kommt der Immunkörper gegen den Erreger im Blute zum Vorschein und die Spirochaeten werden dann in den Urin ausgeschieden.

UNIV. OF
CALIFORNIA

Die Temperaturkurve des experimentellen Siebentagefiebers des Meerschweinchens. (Nr. 4.)

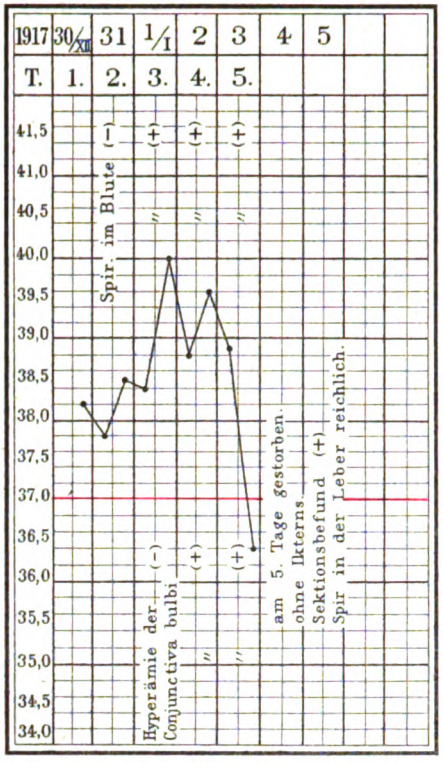


Die Temperaturkurve des experimentellen Siebentagefiebers des Meerschweinchens. (Nr. 4.)

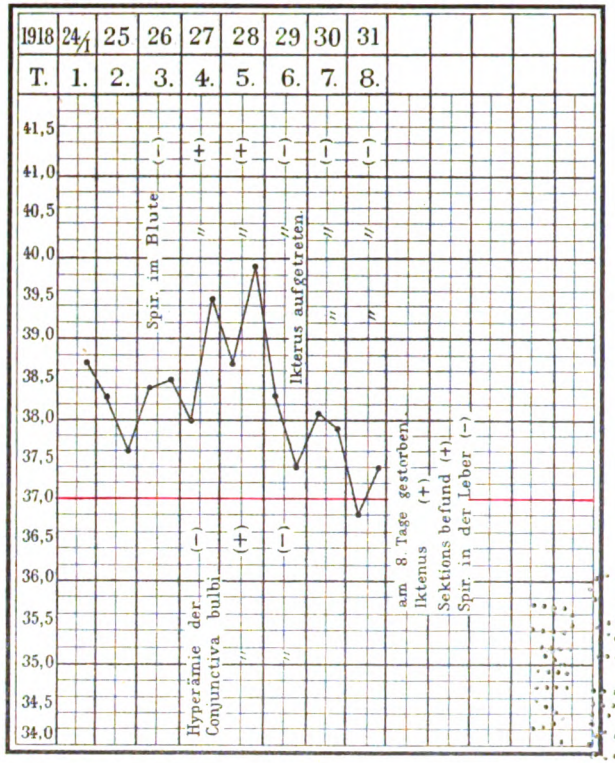


UNIV. OF
CALIFORNIA

Die Temperaturkurve des experimentellen Siebentagefiebers des Meerschweinchens (Nr. 1.)



Die Temperaturkurve des experimentellen Siebentagefiebers des Meerschweinchens (Nr. 2.)



Die experimentellen Untersuchungen über die Eindringungs- und Ausscheidungspforte der Spirochaeta hebdomadis:

1. Die experimentellen Untersuchungen über die Eindringungspforte.

Wir führten Infektionsversuche durch die Haut und per os aus.

A) Infektionsversuche von der Haut aus: Die Zahl der zum Hautinfektionsversuche benutzten Meerschweinchen betrug im Ganzen 13. Das Meerschweinchen wurde auf einem Holzbrett im Rückenlage fixiert, um das Ablecken des Infektionsmaterials zu verhindern. Die Haare am Bauch wurde vorsichtig mit der Scheere abgeschnitten und die Haut mit sterilem Wasser befeuchtet. An 6 Exemplaren wurde die Bauchhaut skarifiziert, so dass die Wundtiefe kaum das Korium erreichte. 7 Fälle blieben ohne Skarifikation. Es wurde dann 1–2 ccm Leberemulsion, welche ca. 10 Spirochaeten in einem Gesichtsfelde enthielt, auf die Bauchhaut getropft. Die auf die Bauchhaut getropfte Leberemulsion trocknete nach einer halben Stunde und die Spirochaeten darin degenerierten oder verloren ihre Bewegungen. Die Meerschweinchen wurden dann von dem Holzbrette losgebunden und in den Kasten gelegt. 4 unter 6 Fällen, deren Haut skarifiziert worden war, litten an der typischen Erkrankung. 3 Fälle darunter starben am 5.–6. Tage. 5 unter 7 Fällen ohne Skarifikation starben an typischen Symptomen am 8.–9. Tage. Statt Leberemulsion benutzten wir auch ein Spirochaeten enthaltendes Leberstück oder die Reinkultur. Durch diese Versuche konnten wir nachweisen, dass unsere Spirochaete wie die Recurrens-, Hühnerspirochaeten und die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae durch makroskopisch intakte Haut, viel leichter jedoch durch die skarifizierte Haut in den Körper des Meerschweinchens eindringen kann.

B) Versuche über die orale Infektion: Zur Infektion per os wurden 6 Meerschweinchen benutzt. Die Fütterung von 2 ccm Leberemulsion (Spirochaetengehalt gleich wie bei der Hautinfektion) ergab in 5 Fällen unter 6 Fällen positive Resultate. Die Meerschweinchen starben an typischer Erkrankung am 6.–13. Tage. Aus diesem Versuche ergibt sich, dass unsere Spirochaeten durch die Schleimhaut des Verdauungstraktus in den Körper eindringen.

Ueber die Eindringungspforte der Spirochaeta des Siebentagefiebers beim Menschen konnten wir noch nicht genau studieren. Aber wir haben die Krankengeschichte des Siebentagefiebers durchgelesen, um zu sehen, ob man auf Grund der experimentell festgestellten Tatsachen auch die Infektionspforte beim Menschen feststellen könne. Wie wir schon erörtert haben, konnten wir eine Patientin beobachten welche, nachdem sie beim Waschen von der mit dem Blute des experimentell erkrankten Meerschweinchens beschmutzten Injektionsspritze an den Finger mit der Nadel gestochen hatte, an typischer Erkrankung des Siebentagefiebers litt. Ausserdem konnten wir die für die Hautinfektion sprechenden Fälle finden. Bei allen diesen Fällen war die Anschwellung der regionären Lymphdrüsen ausgeprägt, und alle diese Kranken hatten vorher auf dem Felde oder im Walde gearbeitet und einige davon sich dabei eine Wunde zugezogen. Die angeschwollenen Lymphdrüsen waren schmerzhaft auf Druck. Man kommt daher ungezwungen zu dem Schlusse, dass die Spirochaeten von der verletzten Stelle in den Körper des Menschen eindrungen sind. Bei einem Falle, bei welchem wir die Inkubationszeit dieser Krankheit auf diese Weise feststellen konnten, betrug die Inkubationszeit 6 Tage.

2. Die experimentellen Untersuchungen der Ausscheidungspforte der Spirochaeta hebdomadis.

Harn, Galle, Faezes und Darminhalt wurden mittelst Dunkelfeldbeleuchtung oder durch die Infektionsversuche untersucht. In 9 unter 14 Fällen konnten wir mittelst Dunkelfeldbeleuchtung im Harn des experimentell erkrankten Meerschweinchens die Spirochaeta des Siebentagefiebers finden und zwar in 3 unter 6 am 6. Tage gestorbenen Fällen, in 2 unter 3 am 16. Tage getöteten Fällen und in je einem Falle am 11., 18., 19. und 23. Tage getöteten Fällen. Wir injizierten den Meerschweinchen den Harn der 9 experimentell erkrankten Meerschweinchen intraperitoneal. 5 unter 9 Fällen starben an der typischen Erkrankung. Die Impfung mit der Galle (5 Fälle), dem Stuhl (3 Fälle) und dem Darminhalt (3 Fälle) fielen uns alle negativ aus. Durch die oben genannten Tatsache zu beurteilen, scheiden die Spirochaeten des Siebentagefiebers wie die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae meistenfalls durch den Urin aus. In Galle, Stuhl und Darminhalt werden die Spirochaeten auch ausgeschieden. Da aber die Zahl

der Spirochaeten im Vergleich mit dem Harn viel spärlicher ist, kann man es nicht durch die Tierexperimente feststellen.

Die Empfänglichkeit des Versuchstiers gegen die Spirochaeta hebdomadis.

Kaninchen: Wir injizierten 16 Kaninchen 1,0 ccm Leberemulsion des erkrankten Meerschweinchens pro 100 g Körpergewicht intraperitoneal. Die Kaninchen liessen sich durch die intraperitoneale Injektion auch leicht infizieren. Man fand am 2.–6. Tage nach der Injektion mehr oder weniger reichlich Spirochaeten im Blute. Die Körpertemperatur stieg sich vom 2.–3. Tage auf und erreichte am 3. selten am 4. Tage ihr Maximum und begann bald abzusinken. Die jungen Kaninchen von 200–500 g Körpergewicht waren leichter empfänglich als die alten Kaninchen. Die jungen Kaninchen sterben meistens am 6.–7., selten am 4.–5. Tage. Wenn die jungen Kaninchen frühzeitig innerhalb 5. Tages sterben, so findet man in der Leber die Spirochaeten. Bei den nach 6. Tage her gestorbenen Fällen kann man meistenfalls nicht mehr in der Leber die Spirochaete finden. Bei den alten Kaninchen verschwinden die Spirochaeten im Verlauf der Krankheit am 4.–5. Tage aus dem Blute von selbst. Die Krankheitserscheinung ist beim Kaninchen viel schwächer als bei dem Meerschweinchen. Es zeigt meistens keine Blutung an Lungen. Die alten Kaninchen zeigten keinen Ikterus, obgleich er bei den jungen manchmal auftritt.

Maus: 3 Mäuse (0,5 ccm Blut oder Leberemulsion intraperitoneal injiziert) liessen am 4. Tage die Spirochaeta ziemlich reichlich im Blute nachweisen. Aber die Spirochaeten verschwanden im Verlauf der Krankheit aus dem Blute von selbst. Alle Mäuse blieben ganz gesund, ohne nennenswerte Symptome zu zeigen.

Feldmaus (Microtus montebelli): 10 Feldmäuse zum Versuche angewendet. Die Spirochaeten wurden ihnen intraperitoneal injiziert (0,5–1,0 ccm Blut oder Leberemulsion). Alle Feldmäuse zeigten keine typische Erkrankung. 5 unter 10 Feldmäusen liessen danach im Urin mehr oder weniger reichlich Spirochaeten finden.

Hausratte: Nur 2 Fälle untersucht. Die Resultate fielen ganz gleich wie die Feldmaus aus.

III. Ueber die pathologische Anatomie des experimentellen Siebentagefiebers

(Ido und Okuda.)

Obwohl die pathologisch-anatomischen Befunde der experimentell erkrankten Tiere des Siebentagefiebers denjenigen der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica ähnlich sind, finden sich doch auch sehr merkwürdige Unterschiede. Weil das Siebentagefieber immer günstig verläuft und keine Mortalität zeigt, so fehlt es an Sektionsfällen beim Menschen, sodass die experimentellen Tierbefunde für die pathologisch-anatomischen Eigentümlichkeiten dieser Krankheit von grosser Bedeutung sind. Die Tiere, welche wir zur Untersuchung benutzten, waren hauptsächlich Meerschweinchen, und ihre Zahl betrug 61, weiter fanden 3 Mäuse und 4 Kaninchen Verwendung. Hier wollen wir nur die Befunde am Meerschweinchen erwähnen.

Die anatomischen Veränderungen des experimentell erkrankten Meerschweinchens sind ganz gleich, gleichgültig, ob man das Blut der Kranken oder eine Reinkultur direkt dem Meerschweinchen injiziert, oder ob man das Blut oder die Leberemulsion von einem auf das andere Meerschweinchen überträgt.

Ikterus: Während der Ikterus bei der experimentellen Spirochaetosis ictero-haemorrhagica fast immer auftritt, kommt er beim Siebentagefieber nur sehr selten vor: Selbst wenn er vorhanden ist, ist sein Grad im Vergleich mit dem bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica äusserst geringfügig. Es ist daher nicht am Platze, wie bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica nach dem Vorhandensein oder Fehlen des Ikterus die Veränderungen im typische und atypische zu unterscheiden.

Blutung: Sie ist besonders an den Lungen am ausgeprägtesten und fast bei allen Fällen, wie bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica zu konstatieren. Sie ist aber im allgemeinen leichter als bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, sodass der Fall, wo man die schön gefleckten Flügel eines Schmetterlings vor sich zu haben glaubt, selten ist. Wir können auch an anderen Stellen, z.B. am retroperitonealen Gewebe, am inguinalen Fettgewebe usw. Blutungen nachweisen, doch sind sie im allgemeinen weniger ausgeprägt, und es ist eigentümlich, dass die Blutung an der Bauchwand nicht so hochgradig

wie bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica ist. Es gibt Fälle, wo die Blutung an der Nebenniere hochgradig ist, obgleich sie an den anderen Stellen ausser der Lunge sehr geringfügig ist.

Die ziemlich starke Anschwellung der Lymphdrüsen ist auch eine bemerkenswerte Veränderung, trotzdem die Veränderungen der anderen Organe im Vergleich mit denen bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica nur leicht sind: man kann in typischen Fällen kleinbohnengrosse Mesenterialdrüsen und erbsengrosse Inguinaldrüsen konstatieren. Bei dieser Anschwellung der Lymphdrüsen handelt es sich eigentümlicherweise hauptsächlich um parenchymatöse Hyperplasie, nicht um Blutungen oder Hyperämie. Diese Tatsache unterscheidet das Siebentagefieber von der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica und dem klinischen Befund des Siebentagefiebers. Auch die Milz ist mehr oder weniger angeschwollen. Weiter konstatierten wir parenchymatöse Trübung und Anschwellung an der Leber, den Nieren und den Muskeln. Doch waren sie bei weitem geringfügiger als die bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica.

Die Form der Spirochaeten des Siebentagefiebers im Gewebe ist in dem mit der alten Levaditischen Methode gefärbten Praeparate täuschend ähnlich der der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae, sodass es unmöglich ist, diese beiden Spirochaeten mikroskopisch zu unterscheiden.

Die Verteilung der Spirochaeten in den Organen ist im grossen und ganzen dieselbe wie die der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae. Nur in den Nebennieren und den Nieren ist sie nicht nur sehr locker, sondern auch in manchen Fällen nicht nachweisbar. Besonders ist zu betonen, dass bei dem experimentell an Spirochaetosis ictero-haemorrhagica erkrankten Meerschweinchen die phagozytäre Erscheinung des Erregers fast konstant zu konstatieren ist. Dieses Phaenomen ist an der Leber, der Milz und den Lymphdrüsen am deutlichsten, und es ist nach dem Verschwinden der Spirochaeten aus dem Blute am stärksten, obwohl es auch auf dem Höhepunkt der Krankheit nachweisbar ist. Bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica ist diese Erscheinung niemals nachweisbar bald nach der Heilseruminjektion. Aus diesem Grunde liegt es nahe anzunehmen, dass die phagozytäre Erscheinung in inniger Beziehung zur Entwicklung des Immunkörpers im Meerschweinchen stehen müsse. Meerschweinchen, welches das experimentelle Siebentagefieber einmal durchgemacht hat und geheilt ist, lässt die Spirochaete nur in

den Harnkanälchen der Niere, nicht mehr in der Leber nnd in anderen Organen, nachweisen, und diese Tatsache entspricht den Sektionsbefunden an manchen Fällen, die im Rekonvaleszenzstadium oder nach der Heilseruminjektion an der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica gestorben sind. Bei der Vergleichung der Veränderungen des Meerschweinchens mit experimentellem Siebentagefieber mit denen der atypischen Form der experimentellen Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, wo der Ikterus fehlt, können wir auch gewisse Unterschiede wahrnehmen. Bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica ist, selbst beim atypischen Falle die Blutung meistenfalls ziemlich bedeutend und häufig in der Peritonealhöhle und an der Bauchwand hochgradig. Auch in Bezug auf die Lymphdrüsen herrschen Unterschiede. Besonders ist die Verteilung der Spirochaeten ganz verschieden. Bei der atypischen Form der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica verteilen sie sich lockerer in der Leber als bei der typischen Form, wogegen bei dem Siebentagefieber, wo der Ikterus fehlt, die Verteilung eine mehr dichte ist. Die obigen Ergebnisse zeigen uns, dass alle anatomischen Veränderungen der Tiere beim experimentellen Siebentagefieber im grossen und ganzen auch bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica vorhanden sind. Doch findet man folgende Unterschiede. Der Ikterus kommt bei dem Siebentagefieber selten und geringfügiger vor, die Blutungen und die parenchymatösen Veränderungen der inneren Organen sind auch bedeutend leichter, wogegen die Anschwellung der Lymphdrüsen beim Siebentagefieber hochgradig ist. Es handelt sich bei ihr, wie wir schon oben erwähnten, um parenchymatöse Hyperplasie. Die phagozytäre Erscheinung des Erregers in der Leber, der Milz und den Lymphdrüsen und die Tatsache, dass die Spirochaeten mit dem Verlauf der Krankheit aus der Leber verschwinden und nur in den Nieren sich vorfinden, sind durch das Auftreten des Immunkörpers im Blute verursacht, was bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica nie vorkommt. Also ist klar gestellt, dass das Siebentagefieber auch pathologisch-anatomisch eine von der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica doch verschiedene und selbständige Krankheit darstellt.

IV. Die Verbreitung des Siebentagefiebers in Japan. (Ido, Ito und Wani.)

Das Siebentagefieber herrscht nicht nur in der Provinz Fukuoka, sondern auch in verschiedenen anderen Gegenden Japans. So kommt

es auf Kyushu in den Provinzen Kumamoto, Saga etc.. auf Honshu in den Provinzen Yamaguchi, Hiroshima, Okayama, Hyogo, Nara, Shiga, Shizuoka, Kyoto etc. und auf Shikoku in Kochi vor. Diese Krankheit ist in den vershiedenen Gegenden mit verschiedenen Namen oder auch in gewissen Gegenden als eine Erkrankung von unbekannter Natur bezeichnet worden : z.B. nennt man es Akinetsu (Herbstfieber) in Kochi, Sakushunetsu (Sakushu-fieber) in Okayama, Akiyami (Herbstseuche) in Shizuoka und Nanukayami (Siebentagefieber), Shonetsu oder Chushonetsu (Sommerfieber), Hachigatsunetsu (Augustfieber), Senshunets (Fieber mit Drüsenanschwellung) und Chinetsu (Ortsfieber) etc. in der Provinz Fukuoka. Das Krankheitsbild des Siebentagefiebers ist dem der atypischen Form der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica sehr ähnlich, wie wir das schon beschrieben haben. Die Nanukayami verläuft akut mit plötzlich auftretendem Fieber, starker allgemeinen Mattigkeit, Hyperaemie der Conjunctiva bulbi, heftigen Muskelschmerzen, Verdauungsstörungen und Anschwellung der Lymphdrüsen. Ausserdem kommt bei dieser Krankheit im früheren Stadium Albuminurie und Leukozytose zum Vorschein. Der Krankheitsverlauf ist relativ kurz und scheint keine Mortalität zu zeigen. Als Nachkrankheit kommt in den meisten Fällen Glaskörpertrübung vor, und so wurde mehr vom Augenarzt als von Internisten die Aufmerksamkeit auf diese Krankheit gelenkt. Männer erkranken häufiger als Frauen. Die Epidemie des Siebentagefiebers fällt gewöhnlich in die Zeit vom August bis zum November. Das Lebensalter des Kranken liegt in den meisten Fällen zwischen dem 14.–15. und 30. Lebensjahre. Veranlassende Momente sind körperliche Ueberanstrengung, Durchnässen, Schwimmen, Fischen, landwirtschaftliche Arbeit etc.

Sakushunetsu in der Provinz Okayama steckt nach der Beschreibung Dr. Komatsus meistenfalls männliche Personen im Alter von 16 bis 30 jahren und nur Landleute an. Bei den Gegenden, wo diese Krankheit herrscht, handelt es sich hauptsächlich um die Abhänge und den Fuss des Gebirges. Die Jahreszeit des Auftretens und die Krankheitserscheinung etc. stimmen gänzlich mit denen des Siebentagefiebers überein. Dr. Aoki schrieb, dass sich die Akiyami in der Provinz Shizuoka am häufigsten im Kreise Shita und nächst häufig im Kreise Haibara vom August bis zum November findet. 14–15 bis 38 jährige Personen und zwar meistens männlichen Geschlechts leiden an dieser Krankheit, deren Symptome auch denen des Siebentagefiebers ganz ähnlich sind. Nach der Beschreibung Dr. Ishikawas,

die er unserem Chef Prof. Dr. Inada gesandt hat, stimmen die Krankheitserscheinungen der Akiyami gänzlich mit denen des Siebentagefiebers überein.

Danach möchten wir betonen, dass die Nanukayami in der Provinz Fukuoka, die Sakushunetsu in der Provinz Okayama und die Akiyami in der Provinz Shizuoka epidemiologisch und symptomatisch von einander untrennbar sind und in verschiedenen Punkten von der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica abweichen. Als Ido von uns im Februar 1917 eine Dienstreise nach der Provinz Okayama machte, konnte er bei dieser Gelegenheit die Sakushunetsu-gegenden und die Grösse des Schadens der Feldmaus auf den Feldern besichtigen. Er konnte leider mittels der Nanukayami-kranken keine Tierexperimente ausführen, da im Winter keine Epidemie herrscht. Er studierte aber dabei bei 5 Fällen, die diese Krankheit im vorletzten Jahre durchmachten, den Verlauf der Krankheit, und verschaffte sich zu diesem Zwecke das Blutserum dieser Personen. Wir führten die Pfeifferschen Versuche mit diesen Seren, der Spirochaeta hebdomadis und der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae aus.

Diese Untersuchungen zeigten wir, dass die Seren von allen diesen 5 Fällen die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae nicht beeinflussen konnten, dass dagegen aber die Seren von 3 unter den 5 Fällen einen Immunkörper enthielten, der sich den Spirochaeten des Siebentagefiebers gegenüber vollständig spirochaetolytisch und -zid verhielt. Wir hatten noch keine Gelegenheit, eine Dienstreise nach der Provinz Shizuoka zu machen. Doch bekamen wir durch Güte von Herren Prof. Dr. Kitamura, Dr. Ishikawa und Dr. Aoki die Seren von 6 Fällen, die die Akiyami im vorletzten Jahre durchgemacht haben. Wir konnten feststellen, dass alle diese Seren nicht auf die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae wirkten, dass sich dagegen aber die Seren von 4 unter den 6 Fällen den Spirochaeta hebdomadis gegenüber vollständig spirochaetolytisch und -zid verhielten. Wegen der geringen Menge konnten wir leider von der übrigen 2 Fällen mit den Seren der 2 übrigen Fälle keine Versuche anstellen. Wie wir schon im I. Kapitel betont haben, wiesen wir einen der Spirochaeta hebdomadis gegenüber spezifish wirkenden Immunkörper in den Seren von 14 unter 18 Fällen, die die Nanukayami in der Provinz Fukuoka durchgemacht hatten, nach. Wir lasen anderseits die Krankengeschichten von Kranken, die früher angeblich Sakushunetsu resp. Nanukayami durchgemacht hatten, aber trotzdem deren Seren keinen Immunkörper

nachweisen liessen. Da diese Kranken aber bis jetzt noch keine Sehstörung bekommen haben, konnen wir nicht beurteilen, ob sie damals an echten Sakushunetsu, resp. Nanukayami gelitten haben oder nicht.

Aus den oben erwähnten Ergebnissen ist zu schliessen, dass es sich bei Nanukayami, Sakushunetsu und Akiyami usw. trotz der verschiedenen Namen um ein und dieselbe Krankheit handelt, deren Erreger die von uns gefundene Spirochaeta hebdomadis ist.

Der verstorbene Prof. Dr. Asayama, der frühere Chef der Augenklinik der kaiserlichen Universität zu Kyoto, soll gesagt haben, dass in den Gegenden Tamba und Omi eine akute fieberhafte Erkrankung unbekannter Natur herrsche, die häufig Trübung des Glaskörpers nach sich ziehe. Daher wollten wir uns durch den Versuch dieser Krankheit vergewissern. Doch hatte Dr. Asanuma, der Direkter der Augenklinik im Fukuchiyama-Hospital zu Tamba, schon die Seren von 9 Fällen an unseren Chef gesandt, wobei er diesen bat zu untersuchen, ob die Seren einen auf die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae wirkenden Immunkörper enthielten. Diese Seren stammten von Kranken, die früher eine akute fieberhafte Erkrankung im Stadtbezirk Kyoto durchgemacht hatten, die von Trübung des Glaskörpers gefolgt war. Wir führten mit diesen Seren und der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae den Pfeifferschen Versuch aus, daneben denselben Versuch mit diesen Seren und der Spirochaeta hebdomadis, wobei wir die folgenden Resultate gewannen: Die Seren von nur 2 unter 9 Fällen enthielten den Immunkörper gegen die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae. In den Seren der übrigen 7 Fälle konnten wir dagegen den der Spirochaeta hebdomadis gegenüber spezifisch wirkenden Immunkörper nachweisen. Wir konnten dann durch Herrn Asanumas Güte die Krankengeschichten dieser 7 Kranken nachlesen. Das Krankheitsbild stimmt total mit demjenigen des Siebentagefiebers überein. Daraus konnten wir feststellen, dass zwischen der akuten fieberhaften Krankheit unbekannter Natur im Stadtbezirk Kyoto, die von Trübung des Glaskörpers gefolgt ist, und der Nanukayami in der Provinz Fukuoka kein Unterschied besteht. Diese Krankheit wird im Stadtbezirk Kyoto relativ häufig angetroffen.

Nachtrag.

Ido und Wani von uns machten im April 1917 eine Dienstreise nach der Provinz Shizuoka und studierten Genaueres über die Akiyami,

besonders über die Umstände des Ausbruchs, die Verbreitung der Feldmäuse etc. Wani forschte nach einer fieberhaften Erkrankung in der Provinz Shiga, als deren Nachkrankheit Trübung des Glaskörpers auftritt, und mit Dr. Sakumas und Dr. Nakais Hilfe entnahm er die Seren von 5 Kranken, die diese Krankheit früher durchgemacht hatten. Wir liessen diese Seren mittelst Pfeiffersche Versuches auf die Spirochaeta hebdomadis und die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae einwirken und fanden, dass alle diese Seren den gegen die Spirochaeta hebdomadis spezifisch wirkenden Immunkörper enthielten.

Wir bekamen auch neulich durch die Güte Dr. Nishidas in Kochi das Serum von einem Kranken, der Shunetsu in der Provinz Kochi durchgemacht hatte. Prof. Dr. Miyashita von der medizinischen Fakultät zu Osaka bat uns zu untersuchen, ob die Seren von Kranken, die in den Provinzen Hyogo und Hiroshima eine gewisse akute fieberhafte Krankheit durchgemacht hatten, die von Glaskörpertrübung gefolgt war, den spezifischen Immunkörper gegen die Spirochaeta hebdomadis enthielten.

Aus diesen Ergebnissen konnten wir feststellen, dass Akinetsu in Kochi und eine akute fieberhafte Krankheit unbekannter Natur in den Provinzen Shiga, Hyogo und Hiroshima, als deren Nachkrankheit Trübung des Glaskörpers auftritt, durch die von uns gefundene Spirochaeta hebdomadis hervorgerufen werden.

V. Die Beziehung der Feldmaus (Microtus montebelli) zum Siebentagefieber.

(Ido, Hoki, Ito und Wani.)

Bei dem Nachweise des Erregers des Siebentagefiebers half uns sehr, dass wir sowohl in der Niere als auch im Urin der Feldmaus (Microtus montebelli) die Spirochaeta hebdomadis finden konnten. Zunächst forschten wir aus folgendem Grund nach der Feldmaus.

Wie wir im vorigen Kapitel hervorgehoben haben, findet man das Siebentagefieber hauptsächlich in den Gegenden nahe dem Fusse der Berge und die Personen, welche immer zu Hause bleiben und nicht auf dem Felde oder im Walde zu arbeiten pflegen, leiden nie an dieser Krankheit. Es ist daher selbstverständlich, dass wohlhabende Leute nur ausnahmsweise am Siebentagefieber erkranken,

während es bei den armen Bauern viel häufiger der Fall ist. Dieser Tatsache nach konnten wir vermuten, dass der Ausbruch des Siebentagefiebers Feld und Wald in inniger Beziehung stehen müsse. Als wir das Feld und den Wald besichtigten, wo die Patienten sich beschäftigten, fanden wir, wie erwartet, dass in diesen Gegenden zahlreiche Feldmäuse vorkommen. Obgleich in der Provinz Fukuoka ausser der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica das Siebentagefieber herrscht, findet man doch zwischen beiden Krankheiten einen grossen Unterschied in Bezug auf die Verbreitung. In den stark bevölkerten Gegenden, z.B. in der Stadt Fukuoka, Kurume u. dgl., trifft man jährlich zahlreiche Kranke mit Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, dagegen nie solche mit Siebentagefieber. Dagegen herrscht das Siebentagefieber in den benachbarten Bergfussgegenden. Man findet in der Stadt kaum eine Feldmaus, während man in den mit dem Siebentagefieber verseuchten Gegenden über den grossen, durch die Feldmaus verursachten Schaden staunen muss. Wir möchten ein Beispiel hervorheben. In Tsukushi, einem Kreise der Provinz Fukuoka, wo früher das Siebentagefieber eine grosse Anzahl der Bevölkerung zu ergreifen pflegte, hat die Morbidität neuerdings bedeutend abgenommen. Die Bewohner geben an, dass sich der Schaden durch die Vertilgung der Feldmäuse im Vergleich zu den früheren Jahren auffallend verringert habe.

Nach den obenerwähnten Tatsachen zu urteilen, muss die Feldmaus zu der Siebentagefieberendemie und -epidemie in irgendeiner ätiologischen Beziehung stehen, was unsere Aufmerksamkeit auf die Feldmaus lenkte.

Die Zahl der Feldmäuse, welche wir bis Mitte März 1917 untersuchten, betrug 150. Darunter konnten wir bei 5 Fällen mittelst Dunkelfeldbeleuchtung eine Spirochaete im Urin nachweisen, die der Form und Bewegung nach der Spirochaeta hebdomadis völlig gleich war. Wir töteten davon 4 Feldmäuse und injizierten die Nierenemulsion Meerschweinchen intraperitoneal. Darunter starb 1 Fall an typischem experimentellem Siebentagefieber, während die übrigen 3 Fälle am Leben blieben.

Wir konnten teils durch Ueberimpfung mit der Leberemulsion des gestorbenen Meerschweinchens in andere Meerschweinchen, teils durch Fortzüchtung der Reinkultur den Stamm der Spirochaete aus der Feldmaus erhalten. Um zu entscheiden, ob die aus der Feldmaus stammende Spirochaete mit der Spirochaeta hebdomadis

identisch sei oder nicht, führten wir den Pfeifferschen Versuch mit der Leberemulsion des experimentell erkrankten Meerschweinchens oder der Reinkultur aus der Feldmaus und mit Spirochaeta hebdomadis immunisiertem Ziegenserum aus. Wir konnten nachweisen, dass das mit der Spirochaeta hebdomadis immunisierte Ziegenserum der Spirochaete der Feldmaus gegenüber spirochaetolytisch und -zid wirkte, während das Immunserum der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae auf die Spirochaete der Feldmaus keinen Einfluss ausübte. Neuerdings haben wir angefangen, die Ziege mit der Spirochaete aus der Feldmaus zu immunisieren. Aber da wir noch kein starkes Immunserum gewinnen, so ist es uns noch nicht gelungen, den Kreuzversuch der Pfeifferschen Versuche auszuführen. Es ist höchst wahrscheinlich, dass die Spirochaete aus der Feldmaus mit der Spirochaete des Siebentagefiebers identisch und von der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae ganz verschieden ist.

Jetzt wollen wir über die oben erwähnten 3 Meerschweinchen etwas Genaueres mitteilen. Sie starben trotz der Injektion der Nierenemulsion nicht. Sie zeigten am 4. und 5. Tage hohes Fieber, wobei wir die Spirochaete mittelst Dunkelfeldbeleuchtung in ihrem Blute nachweisen konnten. Diese Versuchstiere genasen aber nach dem Verschwinden der Spirochaeten aus dem Blute. Diese Tatsache macht es wahrscheinlich, dass diese Spirochaete mit der Spirochaete des Siebentagefiebers identisch ist, weil man ein solches Resultat bei der durch Nierenemulsion der Ratte zustande gekommenen Spirochaetosis ictero-haemorrhagica nicht antrifft. Vorsichtshalber töteten wir diese Meerschweinchen, und mit den gewonnenen Seren forschten wir nach dem Vorhandensein des der Spirochaete aus der Feldmaus gegenüber spezifisch wirkenden Immunkörpers. Wir führten ganz vorsichtig auf zweierlei Weise den Pfeifferschen Versuch mit diesen Seren und der Spirochaeta hebdomadis resp. der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae als Kontrollversuch, aus. Das Resultat des Pfeifferschen Versuchs war, dass diese Seren der Spirochaete des Siebentagefiebers gegenüber eine spirochaetolytische und -zide Wirkung zeigten, während sie sich der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae gegenüber indifferent verhielten.

Auf diese Weise konnten wir feststellen, dass die von uns in der Feldmaus gefundene Spirochaete nicht mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae, sondern mit der Spirochaeta hebdomadis völlig identisch ist. Es ist uns dabei klar geworden, dass die Feldmaus in 2,7% in ihrer Niere die Spirochaeta hebdomadis beherbergt und sie dauernd

im Urin ausscheidet. Da der Prozentsatz dieser Spirochaetenträger so niedrig ist, so können wir natürlich ätiologisch nicht ausschliesslich die Feldmaus für die Nanukayami verantwortlich machen. Eins ist aber gewiss, dass die Feldmaus zur Epidemie der Nanukayami in gewisser Beziehung stehen muss.

Wir injizierten einer Gruppe Feldmäuse Spirochaeta hebdomadis, und einer anderen Spirochaeta ictero-haemorrhagiae und untersuchten die Empfänglichkeit gegen beide Spirochaeten. Wenn auch diese Untersuchung noch kein abgeschlossenes Resultat gezeigt hat, so hat sich doch gezeigt, dass die Feldmäuse ab und zu unter Ikterus starben, falls ihnen die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae injiziert worden, während die mit Spirochaeta hebdomadis geimpften experimentell erkrankten, aber bald wieder genasen. Prof. Miyajima teilte früher mit, dass er in der Niere der Feldmaus eine der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae sehr ähnliche Spirochaete gefunden habe. Obgleich er seine serologische Untersuchung selbst nicht für ausreichend hielt, hielt er doch der Form und Bewegung nach diese Spirochaete und die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae für wahrscheinlich identisch. Früher fanden wir bei einer Feldmaus in der Niere eine der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae völlig ähnliche Spirochaete und durch Ueberimpfung dieser Spirochaete ins Meerschweinchen konnten wir nachweisen, dass das Versuchstier am 24. Tage experimentell erkrankte und starb. Trotzdem um bei der experimentellen Spirochaetosis ictero-haemorrhagica eine so lange Inkubationszeit noch nie vorgekommen war, glaubten wir doch, dass dieses Meerschweinchen höchst wahrscheinlich mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae nfiziert worden sei, und so forschten wir serologisch nicht weiter. Unsere heutige Kenntnis macht es wahrscheinlich, dass es sich bei dieser in der Feldmaus gefundenen Spirochaete nicht um die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae, sondern um die Spirochaete des Siebentagefiebers gehandelt hat. Danach teilten Dr. Yamano, Sano und Ashizawa, Mitglieder des Komittees für die hygienische Erforschung der Weilschen Krankheit in Chiba, mit, dass sie in zahlreichen Feldratten die Spirochaeta ictero-hamorrhagiae nachgewiesen hatten.

Dr. Shinozaki, ein Assistent unserer Klinik, studierte im Frühling 1917 in seiner Heimat Provinz Chiba die Verbreitung der Feldmaus. Er berichtete, dass in dieser Provinz im Kreise Sawatake zahlreiche dem Mus decumanus völlig ähnliche Ratte vorkämen, welche von der Bevölkerung dieser Gegend Feldratte

genannt würden. Er konnte leider das Vorkommen des Microtus montebelli nicht nachweisen. Wir konnten bei 3 von Dr. Shinozaki in Chiba gefangenen Feldratten im Urin und in der Niere eine Spirochaete nachweisen, die sich durch Tierexperiment und serologische Forschung als Spirochaeta ictero-haemorrhagiae erwies. Damit konnten wir die Arbeit der Mitglieder des Komittees bestätigen. Zugleich konnten wir danach vermuten, dass es sich bei der von dem Komittee in Chiba beschriebene Feldratte, um die von Dr. Shinozaki gefangenen Ratten, nicht um die Microtus montebelli handelt. Diese Feldratte ist nach der Ansicht von Dr. Namie, einem Spezialisten auf diesem Gebiete, nichts anders als Mus decumanus.

Zum Schlusse sei uns erlaubt, unserem Chef Herrn Prof. Dr. R. Inada für seine gütige Leitung und Unterstützung bei dieser Arbeit unseren herzlichsten Dank auszusprechen.

Diese Arbeit wurde ausschliesslich im Laboratorium für die Erforschung der Serumbehandlung der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, welches auf Kosten von „Toshogu-300-nensai-kinenkwai" als einer besonderen Abteilung der I. medizinischen Klinik errichtet wurde, ausgeführt. Wir möchten hier dem Praesident Prinz I. Tokugawa dafür unseren herzlichsten Dank aussprechen.

Erklärung der Abbildungen.

Mikrophotogramme der Spirochaeta hebdomadis. Silberimprägnation. × 700.

Fig. 1. Spirochaeten in der Leber eines durch die Injektion der Spirochaeta hebdomadis erkrankten Meerschweinchens.

Fig. 2. Eine Spirochaeta in der Niere einer Feldmaus.

Fig. 1.

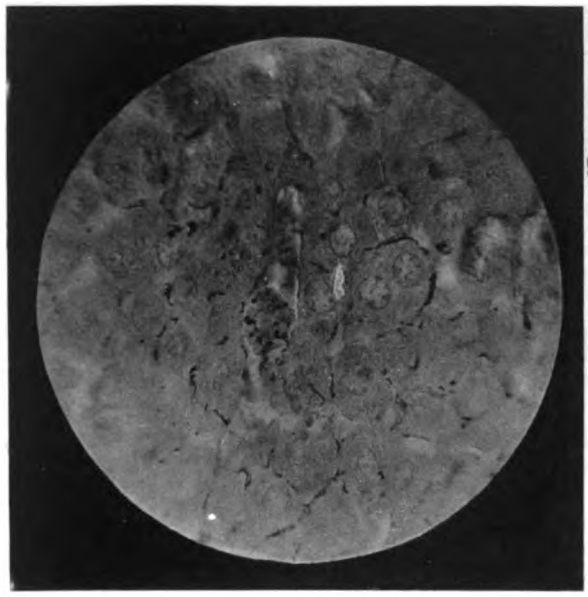


Fig. 2.

Aus der I. med. Klinik der kaiserlichen Universität Kyushu zu Fukuoka, Japan
(Direktor: Prof. Dr. Ryokichi Inada.)

Die zweite Mitteilung ueber die Aetiologie der Nanukayami (Siebentagefieber).

Von

A. O. Prof. Dr. **Yutaka Ido**, Dr. **Hiroshi Itō**
und Dr. **Hidetsune Wani.**

Assistenten der Klinik.

Wir hatten seit 1915 über die Aetiologie des Siebentagefiebers in der Provinz Fukuoka geforscht und entdeckten im November 1916 eine Art Spirochaete in den Lebern von 3 Meerschweinchen, welchen das Blut eines Kranken intraperitoneal injiziert worden war. Trotzdem Form und Bewegung dieser Spirochaeta denen der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae täuschend ähnlich waren, konnten wir doch durch Tierexperiment und das Verhalten der Immunität beide von einander unterscheiden und durch weitere Forschung die erstere als den Erreger des Siebentagefiebers feststellen. Wir nannten diese Spirochaeta „Spirochaeta hebdomadis (Spirochaeta des Siebentagefiebers)". Weiter konnten wir nachweisen, dass das Siebentagefieber nicht nur in der Provinz Fukuoka, sondern auch in verschiedenen anderen Gegenden Japans herrscht, insbesondere in der Provinz Shizuoka, Okayama, Kyoto, Shiga, Nara, Hyogo, Hiroshima und Kochi. Diese Tatsache teilten wir schon im April 1917 auf der Jahressitzung der japanischen medizinischen Gesellschaft, der japanischen pathologischen Gesellschaft, der japanischen hygienischen Gesellschaft usw. mit.

Da aber die Zahl der Fälle, welche uns zur Untersuchung kamen, damals noch gering war, so setzten wir im letzten Herbst die weitere Forschung fort. Wir konnten in der Provinz Fukuoka 26 Fälle der Nanukayami beobachten und mittels der Kranken die Tierexperimente

ausführen. In Folge dessen konnten wir im Blute 20 Fälle den Erreger (Spirochaeta hebdomadis) nachweisen und ausserdem einige neue Tatsachen finden. Wir werden später Genaueres mitteilen.

Wie wir in der ersten Mitteilung veröffentlichten, hatten wir den Erreger der Nanukayami dadurch festgestellt, 1. dass wir durch Tierexperimente von einem Nanukayami-kranken eine neue Art von Spirochaeta finden konnten, 2. dass diese Spirochaeta von der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae in Bezug auf Immunitätsverhalten offenbar zu trennen ist, obgleich sie dieser nach Form und Bewegung sehr ähnlich ist, 3. dass Meerschweinchen durch die Impfung mit einer Reinkultur dieser Spirochaeten unter dem Siebentagefieber ähnlichen Symptomen erkrankt, 4. dass das Serum des Rekonvaleszenzstadiums des Siebentagefiebers dieser Spirochaete gegenüber einen spirochaetozid und -lytisch wirkenden Immunkörper enthält, 5. dass die Feldmaus ein natürlicher Träger dieser Spirochaete ist und sie diese Spirochaete dauernd in den Harn ausscheidet, 6. und dass die Nanukayami ausschliesslich in Gegenden herrscht, wo die Feldmaus reichlich vorkommt.

Eigentümlich war aber damals, dass wir nur bei einem Falle diese Spirochaete nachweisen konnten, trotzdem wir bei 6 Fällen die Tierversuch ausgeführt hatten. Wir erklärten diese Tatsache damit, dass wir alte Meerschweinchen als Versuchstier gebraucht hatten. Wie wir bei den Tierexperimenten mit der Spirochaeta des Siebentagefiebers erkennen konnten, erkranken alte, resp. grosse Meerschweinchen, trotz der Impfung mit einer reichlich Spirochaeten enthaltenden Leberemulsion oder Reinkultur nicht immer, während das bei jungen resp. kleinen dagegen leicht in typischer Weise der Fall ist. Um aber das zu beweisen, mussten wir mit Meerschweinchen von geeignetem Gewicht die Tierversuche bei den Kranken noch einmal ausführen. Aber da die Nanukayami nur im Herbste herrscht, so konnten wir sie leider nicht sofort ausführen. Der letzte Herbst galt der Lösung dieser Frage.

Die Zahl der Fälle der Nanukayami-kranken, welche wir im letzten Herbst (vom 7ten September bis Anfang November) beobachten konnten, betrug 26. Darunter konnten wir 23 Fälle für Tierexperimente verwenden, d.h. wir entnahmen den Kranken Blut und injizierten es in die Peritonealhönle des Meerschweinchens. Das Körpergewicht des zum Versuch benutzten Meerschweinchens betrug meistenteils ca 100 g, zwischen 65 g und 150 g. Die Zahl der

Versuchstiere war jedesmal grösser als zwei, weil das kleine Meerschweinchen während des Versuchs manchmal aus anderer Ursache stirbt. Die Injektionsmenge des Krankenblutes betrug ca 1.0 ccm pro 100 g Körpergewicht des Versuchstiers. Die Resultate der Injektionsversuche bei den 23 Fällen fielen, wie die Tabelle zeigt, folgendermassen aus.

Die Resultate der Infektionsversuche mit dem Blute der Kranken.
Versuchstier: Meerschweinchen.

Fall.	Name.	Alter.	Geschlecht.	Datum.	Krankheitstag.	Zahl der Versuchstiere.	Körpergewicht der Versuchstiere (g.)	Resultate der Infektionsversuche.
1	Inouye	26	♂	18/IX 1917	1.	2	95 95	+ +
2	T. Funagoshi	32	"	7/X "	2.	2	90 130	+ +
3	Hama	25	"	7/XI "	3.	2	115 135	+ +
4	Nakada	19	"	13/IX "	3	2	116 118	+ +
5	Sakaguchi	34	"	20/IX "	3.	2	107 110	+ +
6	Igama	17	"	26/IX "	3.	3	100 105 105	+ + +
7	Suematsu	20	"	5/X "	3.	2	95 110	+ +
8	Akiyama	31	"	"	3.	1	120	+
9	Ishibashi	26	"	"	3.	2	100 110	+ +
10	Funagoshi	18	"	7/X "	3.	2	95 110	+ +

Die Resultate der Infektionsversuche mit dem Blute der Kranken.
Versuchstier: Meerschweinchen.

Fall.	Name.	Alter.	Geschlecht.	Datum.	Krankheitstag.	Zahl der Versuchstiere.	Körpergewicht der Versuchstiere. (g.)	Resultate der Infektionsversuche.
11	Fujibayashi	10	♂	22/IX "	4.	1	105	+
12	Amano	31	"	26/IX "	4.	2	100 110	+ +
13	Saito	42	"	28/IX "	4.	2	85 100	+ +
14	Miyazaki	23	"	5/X "	4.	1	100	+
15	Manabe	18	♀	9/X "	4.	1	140	—
16	Shibata	16	♂	5/XI "	4.	3	90 115 155	+ + +
17	Ogami	16	"	7/X "	5.	2	98 109	+ +
18	Moriuchi	43	"	24/IX "	5.	1	100	+
19	Shimizu	31	"	5/X "	5.	2	95 150	+ +
20	Kuba	23	"	11/IX "	6.	4	85 110 115 118	+ + + —
21	Nobori	17	"	16/IX "	7.	4	133 142 149 114	— — — —
22	Yoshioka	16	"	5/X "	7.	2	97 105	+ —
23	Komoda	20	"	7/X "	7.	2	110 150	— —

Aus der Tabelle ist zu ersehen, dass wir bei je einem Falle am 1sten und 2ten, bei 8 Fällen am 3ten, bei 6 Fällen am 4ten, bei 3 Fällen am 5ten, bei einem Falle am 6ten und bei 3 Fällen am 7ten Krankheitstage die Tierversuche anstellten. Darunter zeigten 3 Fälle (1 Fall am 4ten und 2 Fälle am 7ten Tage ausgeführt) negative Resultate, indem sich keine nennenswerten Symptome zeigten. Bei den anderen 20 Fällen dagegen fieberten die Meerschweinchen 5–7 Tage nach der Injektion, und wir konnten die Spirochaeten im Blute nachweisen. Die Stämme der in dieser Weise gefundenen Spirochaeten wurden hauptsächlich mittelst Reinkultur aufbewahrt.

Wir beobachteten anderseits genau, ob die Versuchstiere, an denen wir mit den oben beschriebenen 20 Fällen experimentiert hatten, später Ikterus und Fieber bekamen und mittelst Dunkelfeldbeleuchtung im Blute die Spirochaetae nachweisen liessen. Unter diesen Fällen sahen wir nur bei einigen Fällen Ikterus. Selbst wenn der Ikterus auftrat, war er doch nur sehr gering. Das Auftreten des Ikterus und der Grad desselben waren also viel geringer als bei der experimentellen Erkrankung der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica. Ausserdem war die haemorrhagische Diathese sehr leicht. Bei einigen Fällen verschwanden während des Verlaufes die Spirochaeten von selbst aus dem Blute, worauf die Hyperämie der Conjunctiva bulbi nachliess und zuletzt das Fieber sank, d.h. es kam zur spontanen Heilung. Diese Tatsache sahen wir niemals bei der experimentellen Erkrankung des Meeerschweinchens an Spirochaetosis ictero-haemorrhagica.

Nach den oben erwähnten Resultaten des Tierversuches zu urteilen, sind die Spirochaeten, die wir von 20 Krankenfällen bekommen hatten, höchst wahrscheinlich nicht als Spirochaeta ictero-haemorrhagiae, sondern als Spirochaeta hebdomadis anzusprechen. Wir führten aber weiter die immunoserologische Untersuchung mit diesen Spirochaeten aus, um zu bestimmen, ob es sich bei allen diesen Spirochaeten wirklich um Spirochaeta hebdomadis handle. Wir stellten die Pfeifferschen Versuche mit dem Rekonvaleszentenserum unserer 20 Fälle und der Spirochaeta hebdomadis an. Als Kontrollversuche führten wir gleichzeitig die Pfeifferschen Versuche mit allen diesen Seren und der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae aus.

Die Tabelle von der Pfeifferschen Versuche welche mit den Spirochaeten, die wir im vorletzten Herbst gewonnen hatten, und der Rekonvaleszentenseren der im letzten Jahre an Nanukayami gelittenen Kranken ausgeführt wurde.

Nr.	Körpergewicht des Meeerschweinchens.	In die Peritonealhöhle des Meerschweinchens injiziert.		Zahl der Spirochaeten in der Peritonealflüssigkeit.		Weiterer Verlauf des Versuchstiers.	Resultate.
		Serum.	Spirochaete.	Nach 30′	Nach 2 std.		
Kontrollversuche.	85	Physiologische Kochsalzlösung 1.0 ccm	Spirochaeta hebdomadis (10 Spir. in 1 G.F.) 1.0 ccm	1 2 in 1 G.F.	1 in 1 G.F.	Am 4. Tag gestorben. Sektionsbefund positiv.	—
	87	Das mit Spirochaeta ictero-haemorrhagiae immunisierte Serum (Pferdeserum) 1.0 ccm	„	„	1–2 in 1 G.F.	Am 5. Tag gestorben. Sektionsbefund positiv.	—
	143	„ (Nagaike-serum) 1.0 ccm	„	1 in 1 G.F.	1 in 1 G.F.	„	—
	104	Das mit Spirochaeta hebdomadis immunisierte Serum (Daido-serum) 1.0 ccm	„	Keine Spir. in 1 Praeparat.	Keine Spir. in 1 Praeparat.	Gesund.	+
1	103	Ogami-serum (Rekonvaleszentenserum des Siebentagefiebers) 1.0 ccm	„	„	„	„	+
2	115	Hama-serum („) 1.0 ccm	„	„	„	„	+
3	117	Kuba serum („) 1.0 ccm	„	„	„	„	+
4	107	Amano-serum („) 1.0 ccm	„	„	„	„	+
5	102	Nakada-serum („) 1.0 ccm	„	„	„	„	+

N.B. G.F. = Gesichtsfeld. Spir. = Spirochaete.

Die Tabelle der Pfeifferschen Versuche welche mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae und den Rekonvaleszentenseren der im letzten Jahre an Nanukayami gelittenen Kranken ausgeführt wurde.

Nr.	Körpergewicht des Meerschweinchens.	In die Peritonealhöhle des Meerschweinchens injiziert.		Zahl der Spirochaeten in der Peritonealflüssigkeit.		Weiterer Verlauf des Versuchstiers.	Resultate.
		Serum.	Spirochaete.	Nach 30′	Nach 2 std.		
Kontrollversuche.	150	Physiologische Kochsalzlösung 1.0 ccm	Spirochaeta ictero-haemorrhagiae (10 Spir. in 1 G.F.) 1.0 ccm	4–5 in 1 G.F.	4–5 in 1 G.F.	Am 6. Tag gestorben. Sektionsbefund positiv.	—
	135	Das mit Spirochaeta ictero-haemorrhagiae immunisierte Serum (Nakashima-serum) 1.0 ccm	„	Keine Spir. 1 Praeparat.	Keine Spir. in 1 Praeparat.	Gesund	+
1	120	Ogami-serum (Rekonvaleszentenserum des Siebentagefiebers) 1.0 ccm	„	4–5 in 1 G.F.	2–3 in 1 G.F.	Am 6. Tag gestorben. Sektionsbefund positiv.	—
2	160	Hama-serum („) 1.0 ccm	„	3–4 in 1 G.F.	„	„	—
3	170	Kuba-serum („) 1.0 ccm	„	„	1–2 in 1 G.F.	Am 5. Tag gestorben. Sektionsbefund positiv.	—
4	180	Amano-serum („) 1.0 ccm	„	1°2 in 1 G.F.	2–3 in 1 G.F.	Am 6. Tag gestorben. Sektionsbefund positiv.	—
5	155	Nakada-serum („) 1.0 ccm	„	„	1a2 in 1 G.F.	„	—

N.B. G.F. = Gesichtsfeld. Spir. = Spirochaete.

(Da die Resultate der Pfeifferschen Versuche alle identisch waren, so haben wir hier nur 5 Fälle tabellarisch angezeigt).

Wie die Tabelle zeigt, konnten wir bei allen Fällen der Spirochaeta hebdomadis gegenüber einen spirochaetolytisch und -zid wirkenden Immunkörper nachweisen, während die Kontrollversuche zeigten, dass das Serum von 20 Fällen gegen die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae keinen spezifischen Immunkörper besass.

Wir konnten dann den Pfeifferschen Versuch mit den Spirochaeten, welche wir im letzten Herbst gewonnen hatten, und den Rekonvaleszentenseren der Nanukayami-kranken, in welchen wir einen den im vorletzten Jahre gewonnenen Spirochaeten gegenüber stark spirochaetolytisch und -zid wirkenden Immunkörper nachweisen konnten, und den mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae immunisierten Seren ausführen. Weil bei diesen Versuchen verhältnissmässig viele Versuchstiere nötig sind, führten wir diese Versuche nur an 10 von 20 Stämmen aus. Durch diese Versuche stellten wir fest, dass das mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae immunisierte Serum gegen unsere 10 Stämme Spirochaeten keinen spezifischen Immunkörper enthielt, wohl aber das Rekonvaleszentenserum des Siebentagefiebers, welches der Spirochaete hebdomadis gegenüber deutlich reagierte und diese Spirochaeten leicht abtöten und auflösen konnte.

Nach den Resultaten der oben erwähnten Tierexperimente und der Versuche in Bezug auf das Immunitätsverhalten hatten wir einwandfrei bestätigt, dass die von uns im letzten Herbst gewonnenen 20 Spirochaetenstämme sich alle von der Spirohaeta ictero-haemorrhagiae unterscheiden, dagegen mit der von uns im vorletzten Jahre gewonnenen Spirochaeta hebdomadis total identisch sind. Aus der oben erwähnten Tatsache ist zu ersehen, dass der Erreger des Siebentagefiebers zweifellos die Spirochaeta hebdomadis ist, und dass wir diese Spirochaeta immer nachweisen können, wenn wir das in einem gewissen Krankheitsstadium entnommene Blut von Nanukayami-kranken jungen, resp. kleinen, Meerschweinchen intraperitoneal injizieren.

Wir erwähnten schon in der I. Mitteilung, dass bei der Uebertragung von einem Meerschweinchen zum anderen die alten Meerschweinchen von über 200 g Körpergewicht meistenteils am Siebentagefieber erkrankten nicht, und falls sie erkrankten, starben sie selten.

Die Tabelle von der Pfeifferschen Versuchen mit der Spirochaeta, die Wir durch Tierexperiment von einen Nanukayami-Kranken (Nakada) bekommen hatten und den mit der Spirochaeta hebdomadis immunisierten und mit der Spirochaeta ictero-haemarrhagiae immunisierten Seren ausgeführt wurde.

Nr.	Körpergewicht des Meerschweinchens.	In die Peritonealhöhle des Meerschweinchens injiziert.		Zahl der Spirochaeten in der Peritonealflüssigkeit.		Weiterer Verlauf des Versuchstiers.	Resultate.
		Serum	Spirochaete	Nach 30′	Nach 2 Std.		
Kontrollversuche.	95	Physiologische Kochsalzlösung 1.0 ccm	Von einem Nanukayami-Kranken (Nakada) bekommene Spirochaete (10 Spir. in G.F.) 1.0 ccm	1 in 1–2 G.F.	1 in 1–2 G.F.	Am 5. Tag gestorben. Sektionsbefund positiv.	–
	107	Nakada-serum (Rekonvaleszentenserum des Siebentagefiebers) 1.0 ccm	"	Keine Spir. in 1 Praeparat.	Keine Spir. in 1 Praeparat.	Gesund.	+
1	110	Das mit der Spirochaeta hebdomadis immunisierte Serum (Tanaka-serum) 1.0 ccm	"	"	"	"	+
2	110	" (Yanaga-serum) 1.0 ccm	"	"	"	"	+
3	88	Das mit der Spirochaeta-ictero-haemorrhagiae immunisierte Serum (Pferdeserum) 1.0 ccm	"	1 in 1–2 G.F.	1 in 1–2 G.F.	Am 5. Tag gestorben Sektionsbefund positiv.	–
4	100	" (Nagaike-serum) 1.0 ccm	"	"	"	"	–

Die Tabelle von Pfeifferschen Versuche, welche mit der Spirochaeta, die Wir durch Tierexperiment von einem Nanukayami-Kranken (Ogami) bekommen hatten, und den mit der Spirochaeta hebdomadis immunisierten und mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae immunisierten Seren ausgeführt wurde.

Nr.	Körpergewicht des Meerschweinchens.	In die Peritonealhöhle des Meerschweinchens injiziert.		Zahl der Spirochaeten in der Peritonealflüssigkeit.		Weiterer Verlauf des Versuchstiers.	Resultate.
		Serum.	Spirochaete.	Nach 30′.	Nach 2 Std.		
Kontrollversuche.	94	Physiologische Kochsalzlösung 1.0 ccm	Von einem Nanukayami-Kranken (Ogami) bekommene Spirochaete (10 Spir. in 1 G.F.) 1.0 ccm	3-4 in 1 R.	4-5 in 1 R.	Am 5. Tage gestorben. Sektionsbefund positiv.	–
	105	Ogami-serum (Rekonvaleszentenserum des Siebentagefiebers) 1.0 ccm	„	Keine Spir. in 1 Praeparat.	Keine Spir. in 1 Praeparat.	Gesund.	+
1	103	Das mit der Spirochaeta hebdomadis immunisierte Serum (Tanaka-serum) 1.0 ccm	„	„	„	„	+
2	120	Das mit der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae immunisierte Serum (Pferdeserum) 1.0 ccm	„	1 in 7-8 G.F.	2-3 in 1 R.	Am 6. Tag gestorben. Sektionsbefund positiv.	–

N.B. G.F. = Gesichtsfeld. 1R. = 1 Reihe = von einem Rande des Deckglases nach dem andern durchgesehen, besteht aus ca. 70 Gesichtsfeldern. 1/12 Oelimmersion, Okular 3, Leitz. Spir. = Spirochaete.

Wie die Tabelle zeigt, injizierten wir intraperitoneal das Krankenblut den Meerschweinchen (von verschiedenem Körpergewicht) in der dem Körpergewicht entsprechenden Menge (ca 1.0 ccm pro 100 g), um zu bestimmen, ob es sich um gleiche Verhältnis handle, wenn man die Spirochaeta hebdomadis direkt vom Kranken zum Meerschweinchen überträgt.

Nach diesem Resultat konnten wir feststellen, dass die kleinen, resp. jungen Meerschweinchen zweifellos leichter als die grossen, resp. alten erkrankten, bei dem Uebertragungsversuch direkt vom Kranken. Aber die grossen, resp. alten Meerschweinchen erkrankten auch damals zuweilen. Dagegen wie wir schon oben erwähnten, wenn experimentelle Krankheit durch die intraperitoneale Injektion der Spirochaeta hebdomadis auf andere durch viele Generationen hindurch weiter übertragen lässt, so ist die Uebertragung schwierig, falls die Meerschweinchen nicht klein resp. jung sind.

Wir untersuchten mit Dr. Okuda und Dr. Kishimoto, bis zu welchem Krankheitsstadium das Blut der Nanukayami-kranken beim Meerschweinchen infektionsfähig ist. Wir entnahmen das Krankenblut jeden 2. Tag bis um 10. Krankheitstag und injizierten es in die Peritonealhöhle kleiner Meerschweinchen. Die Resultate fielen tabellarisch folgendermassen aus:

Wie die Tabelle zeigt, sind die Infektionsversuche bis zum 3. Krankheitstage in allen 10 Fällen positiv (100,0%). Am 4ten Krankheitstage nimmt die Infektiosität des Krankenblutes etwas ab, (in 83.3% positiv), d.h. bei einem Falle unter 6 Fällen fiel sie negativ aus. Am 5ten Krankheitstage ist sie aber wieder in 100.0% positiv. Vom 6ten Krankheitstage an nimmt die Infektiosität deutlich ab, d.h. am 6ten Krankheitstage fallen die Versuche nur in 33.3% und am 7ten Krankheitstage in 11.1% positiv aus. Vom 8ten Krankheitstage an ist das Krankenblut des Siebentagefiebers dem Meerschweinchen gegenüber nicht mehr infektionsfähig. Die vom 4ten Krankheitstage an allmählich abnehmende Infektiosität des Krankenblutes ist wie bei Spirochaetosis ictero-haemorrhagica auf die Wirkung des im Krankenblute auftretenden spezifischen Immunkörpers zurückzuführen. Wir untersuchten mittelst Pfeifferschen Versuchs den Zeitpunkt der Entwicklung des Immunkörpers im Blute der Nanukayami-kranken.

Wie die Tabelle zeigt, kann man bis zum 5ten Krankheitstage keinen Immunkörper im Blute nachweisen. Am 6ten und 7ten Krankheitstage konnten wir den Immunkörper im Blute der Kranken

Die Tabelle der Infektionsversuche mit dem Blute der Kranken auf die Meerschweinchen von verschiedenem Körpergewicht.

Fall.	Nr. der Meerschweinchen.	Körpergewicht der Meerschweinchen. (g)	Injizierte Blutmenge. (ccm)	Weiterer Verlauf der Meerschweinchen.						
				Resultate der Infektions	Auftreten des Ikterus.	Auftreten der Spir. im Blute.	Weiterer Verlauf.	Sektionsbefund.	Spir. in der Leber.	Spir. in den Nieren.
1	Kuba[1]—I	115	2.0	+	+	+	Am 10. Tage gestorben.	+	+	
2	Kuba[2]—I	118	2.0	—	—	—	Gesund.			
3	Kuba[3]—I	110	2.0	+	+	—	Gesund.			
4	Kuba[4]—I	85	2.0	+	—	+	Am 10. Tage gestorben.	+	+	
5	Shibata[1]—I	90	1.0	+	—	+	Am 6. Tage gestorben.	+	+	
6	Shibata[2]—I	95	1.0	unbekannt.	—	—	Am 1. Tage gestorben.	—	—	
7	Shibata[3]—I	115	1.2	+	—	+	Am 7. Tage gestorben.	+	+	
8	Shibata[4]—I	155	1.5	+	—	+	Am 7. Tage gestorben.	+	+	
9	Shibata[5]—I	210	2.0	—	—	—	Am 16. Tage gestorben.	—	—	
10	Shibata[6]—I	290	3.0	+	—	—	Am 15. Tage gestorben.	+	—	+
11	Shibata[7]—I	305	3.0	—	—	—	Am 4. Tage gestorben.	—	—	
12	Matsu[1]—I	135	1.0	+	—	—	Am 9. Tage gestorben.	+	+	
13	Matsu[2]—I	150	1.5	±	—	—	„	±	—	
14	Matsu[3]—I	185	2.0	—	—	—	Am 6. Tage gestorben.	—	—	
15	Matsu[4]—I	475	5.0	+	—	—	Am 10. Tage gestorben.	+	+	
16	Matsu[5]—I	625	6.0	+	+	—	Am 29. Tage gestorben.	+	—	+

N.B. Spir. = Spirochaete.

Die Resultate der Infektionsversuche mit dem Blut von 23 Fällen der Nanukayami-Kranken.

Krankheitstag.	Zahl der untersuchter Fälle.	Zahl der Fälle, bei welchen das Blut infektionsfähig war.	Zahl der Fälle, bei welchen das Blut nicht infektionsfähig war.	Zahl der Fälle, bei welchen die Resultate der Infektionsversuche mit dem Blut unbekannt war.	Prozentsatz der positiven Fälle.	Bei Spirochaetosis icterohaemorrhagica.	
						Zahl der untersuchten Fälle.	Prozentsatz der positiven Fälle.
1	1	1	0	0	100.0	40	100.0
2	1	1	0	0	100.0		
3	8	8	0	0	100.0		
4	6	5	1	0	83.3		
5	4	4	0	0	100.0	7	88.9
6	7	2	4	1	33.3	19	73.7
7	12	1	8	3	11.1	15	46.7
8	5	0	4	1	0	7	13.3
9	1	0	1	0	0	6	16.7
10	1	0	1	0	0	1	0
Gesamtzahl.	46					106	

Der Zeitpunkt der Entwicklung des Immunkörpers im Blute der Kranken.

Krankheitstag.	Fälle.	Fälle der vollkommenen Entwicklung.	Fälle der unvollkommenen Entwicklung.	negative Fälle.
3	1			1
4	2			2
5	2			2
6	6	1	4	1
7	10	7	1	2
8	9	9		
9	5	5		
Nach dem 10. Tage.	2	2		

in den meisten Fällen unvollständig und vom 8ten Krankheitstage an in allen Fällen vollständig nachweisen. Zum Nachweis des Immunkörpers führten wir, wie bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica den Pfeifferschen Versuch aus. Wir injizierten die Spirochaeten des Siebentagefiebers und das Blutserum des Kranken gleichzeitig in die Peritonealhöhle des Meerschweinchens, und nach je 30 Minuten und 2 Stunden untersuchten wir die Peritonealflüssigkeit mittelst Dunkelfeldbeleuchtung. Wir bezeichneten als unvollständiges Auftreten des Immunkörpers die folgenden zwei Zustände: Trotzdem die Spirochaeten nach 2 Stunden schon ganz verschwunden waren, wurden die Meerschweinchen später doch noch von der experimentellen Erkrankung befallen. Bei einem anderen Falle konnten wir nachweisen, dass die Spirochaeten nicht völlig gelöst waren und nach 2 Stunden noch ziemlich lebhafte Bewegung zeigten, obwohl der Befund der Peritonealflüssigkeit von dem des Kontrolltiers deutlich verschieden war.

Aus diesem Ergebnisse geht klar hervor, dass vom 6ten Krankheitstage an die Infektiosität des Krankenblutes des Siebentagefiebers abnimmt und vom 8ten Krankheitstage an der Infektionsversuch mit dem Blut völlig negativ ausfällt.

Man kann die Spirochaete des Siebentagefiebers wie die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae, wenn auch nur spärlich, im Strichpräparat des Krankenblutes finden. Wir fanden die Spirochaeta im mit Giemsascher Lösung gefärbten Strichpräparate bei 4 Fällen (1 Fall am 2ten, 2 Fälle am 3ten und 1 Fall am 4ten Krankheitstage).

Wir konnten weiter mit Dr. Okuda und Dr. Kishimoto nachweisen, dass die Spirochaten des Siebentagefiebers im Urin des Kranken ausgeschieden werden. Wir untersuchten das Sediment von 40 ccm möglichst steril gewonnenen Urin mittelst Dunkelfeldbeleuchtung auf Spirochaeten. Wenn wir durch diese Methode die Spirochaeten nicht finden konnten, so injizierten wir das Sediment in die Peritonealhöhle des Meerschweinchens. Dadurch gewannen wir folgendes Resultat: Vom 8 ten Krankheitstage an kann man in den meisten Fällen die Spirochaeten im Urin nachweisen. Bis zum 8 ten Tage werden die Spirochaeten selten mittelst Dunkelfeldbeleuchtung gefunden (unter 22 Fällen nur 1 Fall am 4 ten Krankheitstage) Vom 9 ten Tage an nimmt die Ausscheidung der Spirochaeten mit der Zahl der Krankheitstage zu, und vom 18ten–19ten Krankheitstage bis zum 24 ten kann man fast immer die Ausscheidung der Spirochaeten nachweisen. Die Ausscheidung nimmt danach allmählich ab, doch kann man zuweilen bis zum 39 ten Krankheitstage noch frische und lebhaft sich bewegende Spirochaeten im Harn finden. Das Verhalten der Ausscheidung der Spirochaeten im Urin ist fast gleich dem der Spirochaeta ictero-haemorrhagiae, aber die Dauer der Ausscheidung ist etwas länger als bei der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica. Wir injizierten dem Meerschweinchen das Sediment vom Krankenurin bei 40 Fällen intraperitoneal, und davon erkrankten typisch nur 2 Fälle (1 Fall am 8 ten und 1 Fall am 14 ten Krankheitstage).

Zusammenfassung:

Unsere Erforschung des Siebentagefiebers bei der letztjährigen Epidemie hat folgende Resultate ergeben.

1) Man kann die Spirochaeta hebdomadis im Krankenblute immer nachweisen, wenn man das Blut in einem gewissen Krankheitsstadium dem jungen, resp. kleinen Meerschweinchen (von unter 150 g Körpergewicht), intraperitoneal injiziert.

2) Man kann der Erreger des Siebentagefiebers auch im Ausstrichpraeparat des Krankenblutes, freilich nur in spärlicher Zahl, nachweisen.

3) Die Spirochaeta des Siebentagefiebers wird im Harn des Kranken besonders im Rekonvaleszenzstadium zahlreich ausgeschieden.

4) Siebentagefieber herrscht nicht nur in der Provinz Fukuoka, sondern auch in verschiedenen anderen Gegenden Japans. Durch die

Immunitätsforschung mit dem Rekonvaleszentenserum des Kranken stellten wir, wie wir schon in der I. Mitteilung erwähnten, fest, dass Akiyami in der Provinz Shizuoka, Sakushunetsu in der Provinz Okayama, Akinetsu in der Provinz Kochi und eine fieberhafte Krankheit in den Provinzen Kyoto, Shiga, Hyogo, Nara, Hiroshima etc. mit Siebentagefieber ein und dieselbe sind. Neuerdings stellten wir auch durch die Immunitätsforschung mit den Rekonvaleszentenseren fest, dass das Siebentagefieber auch in den Provinzen Miyazaki, Nagasaki und Formosa vorkommt.

Zum Schluss sei uns erlaubt, unserem Chef Herrn Prof. Dr. R. Inada für seine gütige Leitung und Unterstützung bei dieser Arbeit unseren herzlichsten Dank auszusprechen.

Diese Arbeit wurde ausschliesslich im Laboratorium für die Erforschung der Serumbehandlung der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, welches auf Kosten von „Toshogu-300-nensai-kinenkwai" als einer besonderen Abteilung der I. medizinischen Klinik errichtet wurde, ausgeführt. Wir möchten hier dem Praesident Prinz I. Tokugawa dafür unseren herzlichsten Dank aussprechen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel 1. Mikrophotogramme der Spirochaeta hebdomadis im Meerschweinchenorgane. Levaditische Färbung.

Fig. 1. Die Leber.

Fig. 2. Die Niere.

Tafel 2. Mikrophotogramme der Spirochaeta hebdomadis im Menschenblute. Giemsasche Färbung.

Fig. 1. Shibata. 4. Krankheitstag. (× 700)

Fig. 2. Manabe. „

Fig. 3. Kuba. 6. Krankheitstag. (× 750).

Zur expe

Aus der 1. chirurg. Klinik der Kaiserl. Universität Kiushu, zu Fukuoka Japan.
(Direktor: Prof. Dr. H. Miyake.)

Zur experimentellen Erzeugung des Gallenblasenhydrops.

Von

Dr. **R. Toida,**

Dozent an der Klinik.

Es ist eine schon seit langem vielfach umstrittene Frage, ob der Hydrops der Gallenblase durch eine dauernde Verstopfung des D. cysticus allein hervorgerufen werden kann, oder ob zu dem Zustandekommen desselben eine bakterielle entzündliche Reizung der Blasenwandung nötig ist. Gangitano (1896) fand bei Verschluss des D. cysticus mittels Ligatur oder bei der Verlegung seines Lumens durch aseptische Steinchen stets Atrophie der Gallenblase, während dagegen, wenn nach Unterbindung des Zystikus septisches Material (z.B. nicht sterilisierte Steinchen, Speichel etc) in die Gallenblase eingeführt wurde, stets Hydrops entstand, sodass der Autor darnach diese Krankheitserscheinung beim Menschen nicht nur dem Verschluss des D. cysticus, sondern auch einer gleichzeitigen Infektion der Gallenblase zuschreiben wollte. Näheres ist mir von der Arbeit nicht bekannt, da sie mir nicht zugänglich ist.

Mignot (1898) erzielte durch Einbringen von Schrotkörnern dauernden Verschluss der Gallenblase, beobachtete aber niemals Hydrops, sondern nur Schrumpfung.

Auch Prof. Miyake (1900) unterband an Hunden zu einem anderen Zwecke den D. cysticus mit Seidenfäden und fand stets Atrophie der Gallenblase.

Die Anschauung des abakteriellen Entstehens des Hydrops wird besonders durch Riedel (1901) vertreten.

Aschoff (1909) ist der Meinung, dass in allen Fällen von

Hydrops eine Entzündung der Gallenblese die Ursache desseben sein müsse, da er, Aschoff, einerseits bei der Unterbindung und Resektion des D. cysticus am Hunde bei aseptischem Verfahren keinen Hydrops, sondern vielmehr Eindickung des Inhaltes und Schrumpfung der Gallenblase fand und er andererseits, wenn er nach Verschluss des D. cysticus der Gallenblase einen Teil ihres Inhaltes entnahm, die Blase nie mit seröser Flüssigkeit, sondern mit Schleim gefüllt fand.

Unserer Meinung nach aber hat keiner der genannten Autoren die Entstehung des Gallenblasenhydrops einwandfrei erklärt. Erfahrungsgemäss wissen wir, dass einerseits beim Verschlussstein des D. cysticus beim Menschen die Gallenblase in der grössten Majorität der Fälle zur Schrumpfung geführt wird, und dass andererseits beim menschlichen Hydrops die Blutgefässe der Blase stets ausserordentlich gut entwickelt sind, sodass man auf den Gedanken kommen kann, dass zwischen dieser Erscheinung und dem Zustandekommen des Hydrops irgendeine Beziehung bestehen müsse.

Auf Grund dieses Gedankens stellte ich folgende 4 Gruppen von Versuchen an:

1. Gruppe: Verschliessung des D. cysticus a) durch Einbringen eines sterilen Fremdkörpers und b) durch Ligatur mit Seidenfäden ohne Unterbindung der Blutgefässe.

2. Gruppe: Verschliessung des D. cysticus durch Unterbindung mitsamt den Blutgefässen.

3. Gruppe: Verschliessung des D. cysticus durch isolierte Unterbindung desselben von den Blutgefässen mit gleichzeitiger Ligatur der letzteren in verschiedenen Bezirken oder eine solche mit bakterieller Infektion der Gallenblase.

4. Gruppe: Verschliessung des D. cysticus durch isolierte Unterbindung desselben von den Blutgefässen mit bakterieller Infektion der Gallenblase.

Als Versuchstiere wurden Hunde, Katze und Kaninchen gewählt.

1. Gruppe: Verschliessung des D. cysticus a) durch Einbringen eines sterilen Fremdkörpers und b) durch Ligatur mit Seidenfäden ohne Unterbindung der Blutgefässe.

In der ersten Serie der Versuche verlegte ich das Lumen des D.

cysticus mit einem kleinen, kurzen Gummi- oder Graphitstängelchen von rauher Fläche oder mit einer Glasperle. Die Fremdkörper wurden jedesmal durch mehrere Minuten langes Kochen sterilisiert. Das Einbringen dieses Materials in den D. cysticus geschah meist in folgender Weise: Kleine Spaltung am D. cysticus, Einbringen des Fremdkörpers, dichte Einnähung der Spalträndер, in einem Falle (Versuch 5) kleine Spaltung an der Blasenkuppe, Einführen des Fremdkörpers in die Blase, resp. in den D. cysticus, Verschliessung der Spaltöffnung durch vorher angelegte seröse Tabaksbeutelnaht.

Versuch 1. Mittelgrosser Hund. Am 29. 9. 1916 Verlegung des D. cysticus mit Glasperle. Gallenblase normal, mit grüngelber, klarer Galle gefüllt. Bei der Operation floss die Galle grösstenteils in die Bauchhöhle aus. Am 12. 11. zweite Laparotomie. Operationsstelle des D. cysticus gut verheilt, Lumen daselbst mässig verengert. Gallenblase etwas geschrumpft, enthält etwa 3 ccm grüne, eingedickte Galle. Glasperle weder im D. cysticus noch in der Gallenblase zu finden.

Versuch 2. Brauner, grosser Hund. Am 26. 12. 1916 Einbringen von Graphit in den D. cysticus. 148 Tage darauf erneute Laparotomie. Gallenblase etwas verkleinert, vielfach mit der Umgebung verwachsen, mit grüner, stark eingedickter, geformter Masse völlig gefüllt und gespannt, sodass die Blase sich ganz elastisch derb anfühlte. Der eingeführte Graphit fand sich an der ursprünglichen Stelle noch gut eingekeilt vor. Die Blase wurde mitten durchgeschnitten. Die Schnittfläche sah wie ein gekochtes Hühnerei aus, an der Wandzone grauweisslich, im Innern ganz grün. Der Inhalt erwies sich auf verschiedenen Nährmedien als steril. Bei der histologischen Untersuchung zeigte die Blasenwandung keine entzündlichen Zeichen. Die Epithelien der Schleimhaut waren stark abgeplattet, zahlreiche streifenförmige Epithelzüge zogen in die Substanz des Inhaltes hinein, und es zeigte sich verschiedentlich rote Schleimreaktion bei Muzikarminfärbung. Alle Wandschichten verdünnt.

Versuch 3. Grosser Hund. Am 24. 4. 1916 Einbringen von Gummistängelchen in den D. cysticus. Am 26. 6. 1917 Relaparotomie. Gallenblase vielfach mit der Umgebung verwachsen, mit grüner, normaler Galle gefüllt. Gummistückchen liegt nicht im D. cysticus, sondern in der Gallenblase. D. cysticus etwas stenosiert.

Versuch 4. Grosser Hund. Am 25. 5. 1916 Operation wie im vorigen Falle. A. cystica an beiden Seiten des D. cysticus zu finden.

30 Tage nach der Operation Exitus letalis in Folge von Peritonitis, welche der Nekrose des Zystikus an der Operationsstelle zuzuschreiben ist.

Versuch 5. Mittelgrosser Hund. Am 9. 9. 1916 Einbringen von Graphit in den D. cysticus. Am 10. 1. 1917 Reoperation. Gallenblase etwas dilatiert und stark gefüllt, mit Umgebung mässig verwachsen. D. cysticus an der operierten Stelle etwas verengert. In der Blase grüne, dicke, zähschleimige Galle.

Versuch 6. Mittelgrosser Hund. Versuch wie im vorigen Falle am 9. 9. 1916. 6 Tage post operationem starb das Tier wegen Durchbrechens der Bauchnähte.

Versuch 7. Kleiner Hund. Am 12. 9. 1916 Verlegung des D. cysticus durch Graphit. Am 9. 2. 1917 zweiter Bauchschnitt. Gallenblase stark bindegewebig geschrumpft, enthält eine geringe Menge grünlicher, eingedickter Galle. Der eingebrachte Fremdkörper liegt nicht im D. cysticus, sondern in der Blase. D. cysticus ziemlich stark stenosiert.

Versuch 8. Kleiner Hund. Am 12. 10. 1916 Operation wie im vorigen Falle. 5 Tage nach der Operation Tod aus unbekannter Ursache. Gallenblase grün, schlaff. Eingebrachter Fremdkörper im D. cysticus.

Die Versuche mit Verschliessung des D. cysticus mit einem Fremdkörper erwiesen sich also meist als unzweckmässig, da die eingebrachten Fremdkörper nicht lange im D. cysticus bleiben, sondern sehr leicht in die Gallenblase oder in den Darm wandern. Die Operationsstelle des D. cysticus war stets mehr oder weniger stark verengert. Die Gallenblase war meist geschrumpft und enthielt gewöhnlich eingedickte Galle. In einem Falle, wo der D. cysticus durch eingebrachten Graphit etwa 5 Monate lang verlegt war, konnte ich keine hydropische Veränderung der Gallenblase nachweisen, sondern nur starke Eindickung der Galle. So unterband ich in der 2. Serie der Versuche den D. cysticus isoliert von den Blutgefässen.

Versuch 9. Grosser, schwarzer Hund. Am 9. 7. 1917 isolierte feste Unterbindung des D. cysticus mit Seidenfaden. 153 Tage nach der Operation zweite Laparotomie. Die Gallenblase bis zu etwa der Hälfte der ursprünglichen Grösse geschrumpft, enthält eine etwas grünliche, gallige, zähe und sterile Flüssigkeit.

Versuch 10. Grosser, brauner Hund. Am 30. 7. 1917 Operation wie im vorigen Falle. 4 Tage nach der Operation Exitus letalis.

Sektion: Keine wesentlich abnorme Veränderung in der Bauchhöhle.

Versuch 11. Kleiner, schwarzer Hund. Am 24. 11. 1917 isolierte Unterbindung des D. cysticus. Am 30. 11. Tod wegen Durchbrechens der Bauchnähte. Sektion: Keine wesentliche Veränderung der Gallenblase.

Versuch 12. Grosse Katze. Operation am 27. 12. 1917 wie im vorigen Falle. Am 6. 1. 1918 ging das Tier wegen zu kalten Wetters zugrunde. Sektion: Gallenblase grünlich, etwas verkleinert, Inhalt grünlich, eingedickt, steril.

Versuch 13. Schwärzlich-weisse Katze. Am 27. 12. Unterbindung des D. cysticus. Am 18. 2. erneute Laparotomie. Gallenblase etwas verkleinert, zwischen Leberlappen eingeschlossen, grünlich aussehend. Wandung etwas verdickt, Lumen grüne, eingedickte, schmierige, sterile Galle mit zahlreichen grünschwärzlichen, amorphen Partikelchen. Keine entzündlichen Zeichen in der Blasenwandung.

Die Verlegung des D. cysticus durch Ligatur ohne Ligatur der Blutgefässe führte wie erwähnt niemals nur Entstehung des Gallenblasenhydrops, sondern vielmehr zur Verkleinerung der Gallenblase und zur Eindickung des Inhaltes.

2. Gruppe: Verschliessung des D. cysticus durch Unterbindung mitsamt den Blutgefässen.

Versuch 14. Mittelgrosses, schwarzes Kaninchen. Am 6. 11. 1917 nach aseptscher Laparotomie und Freilegung der Gallenblase wurde der D. cysticus mit Seidenfaden fest unterbunden. Am 10. 1. 1918 erneute Laparotomie. Die Leberlappen miteinander und mit der Umgebung verwachsen. Die Galenblase zwischen den Leberlappen eingeschlossen, stark geschrumpft, enthält eine geringe, farblose, sterile Flüssigkeit. Lumen des D. cysticus an der ligierten Stelle obliteriert und ganz undurchgängig. Schleimhaut der Gallenblase blass und atrophisch, bietet keine entzündlichen Zeichen dar.

Versuch 15. Mittelgrosses Kaninchen. Am 6. 11. 1917 feste Unterbindung des D. cysticus mit den Blutgefässen zusammen. Nach 67 Tagen getötet. Starke peritoneale Verwachsungen. Gallenblase überall mit Leber bedeckt, von ursprünglich Kleinfingerspitzgrösse zu Bleistiftdicke geschrumpft. Unterbindungsstelle völlig obliteriert. In der Gallenblase geringe Menge grüner, eingedickter, steriler Galle mit zahlreichen amorphen, grünen Partikelchen.

Versuch 16. Brauner, kleiner Hund. Operation am 24. 11. 1917. Feste Massenligatur des D. cysticus. Am 12. 1. 1918 zwei-

Immunitätsforschung mit dem Rekonvaleszentenserum des Kranken stellten wir, wie wir schon in der I. Mitteilung erwähnten, fest, dass Akiyami in der Provinz Shizuoka, Sakushunetsu in der Provinz Okayama, Akinetsu in der Provinz Kochi und eine fieberhafte Krankheit in den Provinzen Kyoto, Shiga, Hyogo, Nara, Hiroshima etc. mit Siebentagefieber ein und dieselbe sind. Neuerdings stellten wir auch durch die Immunitätsforschung mit den Rekonvaleszentenseren fest, dass das Siebentagefieber auch in den Provinzen Miyazaki, Nagasaki und Formosa vorkommt.

Zum Schluss sei uns erlaubt, unserem Chef Herrn Prof. Dr. R. Inada für seine gütige Leitung und Unterstützung bei dieser Arbeit unseren herzlichsten Dank auszusprechen.

Diese Arbeit wurde ausschliesslich im Laboratorium für die Erforschung der Serumbehandlung der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica, welches auf Kosten von „Toshogu-300-nensai-kinenkwai" als einer besonderen Abteilung der I. medizinischen Klinik errichtet wurde, ausgeführt. Wir möchten hier dem Praesident Prinz I. Tokugawa dafür unseren herzlichsten Dank aussprechen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel 1. Mikrophotogramme der Spirochaeta hebdomadis im Meerschweinchenorgane. Levaditische Färbung.

Fig. 1. Die Leber.

Fig. 2. Die Niere.

Tafel 2. Mikrophotogramme der Spirochaeta hebdomadis im Menschenblute. Giemsasche Färbung.

Fig. 1. Shibata. 4. Krankheitstag. (× 700)

Fig. 2. Manabe. „

Fig. 3. Kuba. 6. Krankheitstag. (× 750).

ter Bauchschnitt. Gallenblase stark mit Leber verwachsen und geschrumpft, enthält etwa 2 ccm grüne, stark eingedickte, sterile Galle. Wandung der Gallenblase mässig verdickt, keine entzündlichen Zeichen nachzuweisen. D. cysticus an der ligierten Stelle völlig obliteriert.

Bei diesen Versuchen mit Massenligatur des D. cysticus fand ich also in Uebereinstimmung mit anderen Autoren stets Schrumpfung der Gallenblase und Eindickung des Inhaltes.

3. Gruppe: Verschliessung des D. cysticus durch isolierte Unterbindung desselben von den Blutgefässen mit gleichzeitiger Ligatur der letzteren in verschiedenen Bezirken oder eine solche mit bakterieller Infektion der Gallenblase.

Die Ligatur der Blutgefässe wurde hier vorgenommen, um zu erfahren, ob dadurch die Entwicklung einer kollateralen Bahn bewirkt wird und wenn, ob das eine hydropische Veränderung der Gallenblase befördern könnte. Zur Unterbindung der Blutgefässe benutzte ich die dünnesten Seidenfäden.

Versuch 17. Kleiner, schwarzer Hund. Am 26. 12. 1917 isolierte Unterbindung des D. cysticus und eines Aestchens der A. cystica direkt nach der ersten Teilung am Blasenhalse. Am 24. 1. 1918 erneute Laparotomie. Mässige peritoneale Verwachsungen. Die leicht mit einander verwachsenen Leberlappen schlossen die Gallenblase völlig ein. Nach Ablösung der Verwachsungen kam die etwas verkleinerte, grüne Gallenblase zum Vorsche, in welcher grüne, dicke und zähschleimige, sterile Galle enthielt.

Versuch 18. Brauner, kleiner Hund. Am 1. 11. 1917 Unterbindung des D. cysticus und eines Blutgefässaestchens am Blasenkörper. Am 22. 1. 1918 Reoperation. Gallenblase etwas verkleinert und leicht mit der Umgebung verwachsen, enthält grüne, eingedickte, sterile Galle.

Versuch 19. Mittelgrosse Katze. Am 1. 11. 1917 isolierte Unterbindung des D. cysticus + Unterbindung eines Aestchens der A. cystica direkt nach der ersten Zweiteilung am Blasenhalse + Injektion von 0,1 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur des Bact. coli aus der Gallenblase eines Gallensteinkranken (s. Versuch 22). Am 24. 12. Reoperation. Gallenblase stark bindegewebig geschrumpft, blass und grünlich. Im Lumen der Blase blassgrünliche, geringe, getrübte Flüssigkeit mit Colibazillen.

Versuch 20. Grosses Kaninchen. Am 18. 11. 1917 Unterbindung des D. cysticus, eines Gefässaestchens am Blasenhalse und Injektion von Keimen des gleichen Stammes wie im vorigen Falle. 30 Tage nach der Operation zweiter Bauchschnitt. Gallenblase fast von ursprünglicher Grösse, mit grüner, stark eingedickter Galle gefüllt. Im Inhalt liessen sich noch Colibazillen nachweisen.

Aus den Versuchen der 3. Gruppe geht hervor, dass eine partielle Unterbindung der Blutgefässe mit gleichzeitiger Injektion von Keimen weder kollaterale Bahnen noch hydropische Veränderung der Gallenblase hervorruft.

4. Gruppe: Verschliessung des D. cysticus durch isolierte Unterbindung desselben von den Blutgefässen mit bakterieller Infektion der Gallenblase.

Versuch 21. Brauner, kleiner Hund. Am 20. 9. 1917 isolierte Unterbindung des D. cysticus und Einspritzung von 0,2 ccm einer 60 Tage alten Bouillonkultur von Bact. coli aus der Galle einer menschlichen, steinhaltigen Gallenblase. 3 Woche nach der Operation zweiter Bauchschnitt. Starke Verwachsungen zwischen Leber, Gallenblase, Peritoneum und Netz. Gallenblase in ihrer Grösse nicht wesentlich verändert, mit grüner, eingedickter Galle gefüllt. Die Schleimhaut überall mit Epithel bedeckt, nirgends Geschwür oder Narbe, zeigt mässige leukozytäre Infiltration. An den übrigen Schichten der Wandung nichts Besonderes.

Versuch 22. Grosse Katze. Am 5. 10. 1917 isolierte Unterbindung des D. cysticus + Injektion von 0,1 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur von Bact. coli aus der Gallenblase eines chronischen Cholezystitikers. Die Virulenzbestimmung des Bakteriums ergab: Durch intraperitoneale Einverleibung einer 24-stündigen Bouillonkultur des Bakterienstammes an 11 g schweren Mäusen fand ich, dass die Versuchstiere bei Dosen von 0,3 ccm nach 26 Stunden, bei 0,2 ccm nach 33 1/2 Stunden zugrunde gingen, während das eine sich bei der Dose von 0,1 ccm nach kurzem Kranksein bald wieder erholte. Gallenblase bei der Operation normal, Grösse 3,6 : 1,1 ccm. Am 23. 10. tot gefunden. Sektion: Keine peritonitischen Zeichen, keine abnorme Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Die Gallenblase grösstenteils von der Leber bedeckt. Die letztere durch die geschwollene Gallenblase stark hervorgewölbt. Die Gallenblase vielfach mit Leber und Magen verwachsen. Nach der Ablösung der Verwachsungen zeigt sich die Blase länglich oval, grauweisslich, völlig gefüllt und gespannt,

etwa 3-fach so gross wie vor der Operation. Die Gallenblase enthält eine farblose, zähe, etwas mit eitrig-grauweisslichen Massen vermengte, leicht alkalische Flüssigkeit von keinem üblen Geruch. Mikroskopisch besteht sie aus Destruktionsmasse, Eiterkörperchen, Leukozyten, Cholesterinkrystallen, Blasenepithelien etc. Die Flüssigkeit erwies sich auf verschiedenen Nährböden völlig steril. Die histologische Untersuchung der Wandung zeigt, dass hier nur eine relativ leichte und kurze Entzündung bestanden hat. Keine Wandschicht wesentlich verdickt, nirgends Zerstörungen oder Narben. Die Muskulatur zieht in dünnen Bändern unter der Schleimhaut hin. Die Fältelung der Schleimhaut ganz verstrichen. Das Epithel ist, da die Gallenblase aus der Leiche stammt, nicht mehr erhalten. Die Mucosa mässig stark ödematös und leukozytär infiltriert. In den äusseren Wandschichten sind die entzündlichen Erscheinungen ganz unbedeutend.

Versuch 23. Grosses, weisses Kaninchen. Am 26. 10. 1917 isolierte Unterbindung des D. cysticus + Injektion von 0,1 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur von gleichen Colibazillenstamm wie im vorigen Falle. Bei der Operation wurde die Leber an einigen Stellen verletzt, die Blutung aber nach kurzem Druck mit Gaze sistiert. Gallenblase etwa kleinfingerdick (3,3 : 0,9 ccm), mit grüner, klarer Galle gefüllt. Am 27. 12. (57 Tage p. op.) getötet. Gallenblase etwa kinderfaustgross, graurötlich, mit Leber, Netz und Colon transversum vielfach verwachsen. Im ersten Augenblick sah die Blase so aus, als ob wir den Magen vor uns hätten. An der äusseren Fläche der Gallenblase sieht man zahlreiche starke entwickelte Blutgefässe. Der Inhalt der Gallenblase stellt eine dünne, grauweisslich getrübte, leicht alkalische und ganz geruchlose, sterile Flüssigkeit dar. Beim ruhigen Stehen in einem Reagenzglas scheidet sie sich in eine obere wasserhelle, eine Spur bräunlich verfärbte Flüssigkeit und eine untere grauweissliche, feine, körnige Masse. Mikroskopisch handelt es sich teils um verfettete, teils um nekrotische Detritusmasse mit spärlichen Leukozyten und reichlichen Cholesterinkrystallen. Die Wandung der Gallenblase ist im allgemeinen verdickt, besonders zugunsten der bindegewebigen Schicht. Das Oberflächenepithel der Schleimhaut ist teils abgestossen, teils gut erhalten. Meist kommen niedrige, abgeplattete Gebilde mit ovalem oder fast kugligem, basalgestelltem Kern zu Gesicht. Die Falten der Schleimhaut sind ganz verstrichen. In der Tunica propria mucosae findet man überall eine starke Infiltration mit Rundzellen, während die vom epithelialen Ueberzug ent-

blössten Stellen teils stark ödematös durchtränkt, teils nektrotisch und die zelligen Elemente stark pyknotisch sind oder die Färbbarkeit eingebüsst haben. In sämtlichen Gesichtsfeldern sind polinukleäre Leukozysten nur ganz spärlich anzutreffen. In den äusseren Wandschichten sind die entzündlichen Prozesse ganz gering.

Versuch 24. Grosses Kaninchen. Am 26. 10. 1917 Operation. Gallenblase fingerdick (3,2 : 0,9 ccm), grünlich durchschimmernd. Die Isolierung der Blutgefässe ging sehr leicht von statten. Nach der festen Unterbindung des D. cysticus wurde 0,1 ccm der gleichen Kultur wie im vorigen Falle in die Gallenblase eingespritzt. Am 12. 1. 1918 getötet. Gallenblase etwa doppelt so gross wie vor der Operation (Länge 4,3 cm, Querdurchmesser am Korpusteil 2 cm, am Fundus 2,4 cm), am distalen Drittel rundlich etwas viereckig, gräulich, elastisch hart und undurchsichtig, im übrigen Partie zystisch. D. cysticus an der Unterbindungsstelle völlig obliteriert. Beim Abspalten der Gallenblase findet man den elastisch harten Teil mit bräunlich-grauer, rauher, amorpher Masse voll gepfropft, den zystischen Teil mit fast farbloser, nur leicht bräunlich verfärbter, klarer, zähschleimiger, steriler Flüssigkeit gefüllt. Die beiden Teile sind durch eine bindegewebige Scheidewand völlig voneinander getrennt. Bei der histologischen Untersuchung stellt sich die Innenfläche am Fundusteile überall als Geschwürsfläche meit starken zelligen Infiltrationen dar und ist massenhaft mit Eiterkörperchen und abgestossenen Gewebselementen bedeckt. Am zystischen Teile ist die Schleimhaut überall mit Epithel versehen, welches meist auf Muzikarminfärbung hin deutliche Schleimreaktion zeigt. Die Tunica propria mucosae ist im allgemeinen stark lymphozytär infiltriert. Die Muskularis, Fibrosa und Serosa zeigen nichts Besonderes. Es handelt sich also hier im Fundusteile um eine eitrige Cholezystitis (Empyem), im zystischen Teile um eine katarrhalische Cholezystitis.

Versuch 25. Kleiner Hund. Am 27. 10. 1917 isolierte Unterbindung des D. cysticus + Injektion von 0,2 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur des gleichen Colistammes wie im vorigen Falle. 3 Wochen nach der Operation erneute Laparotomie. Gallenblase grünlich, schlaff, mit grüner, eingedickter, zähschleimiger Galle gefüllt. D. cysticus an der ligierten Stelle völlig undurchgängig.

Versuch 26. Weisser, kleiner Hund. Am 27. 10. 1917 isolierte Unterbindung des D. cysticus + Injektion von 0,1 ccm der gleichen Colikultur wie im vorigen Falle. 2 Tage nach der Operation starb

das Tier wegen Durchbrechens der Bauchnähte. Sektion ohne besonderen Befund.

Versuch 27. Mittelgrosse Katze. Am 3. 11. 1917 isolierte Unterbindung des D. cysticus und Einspritzung von 0,1 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur des gleichen Colistammes wie in den obigen Versuchen. Am 10. 1. 1918 zweite Laparotomie. Gallenblase schlaff, grünlich durchschimmernd. Am 23. 3. 1918 3. Bauchschnitt. Gallenblase etwas geschrumpft, mit grüner, eingedickter, schmieriger Galle. Die eingespritzten Keime lassen sich noch darin nachweisen. Histologisch zeigt die Mucosa leichte lymphozytäre Infiltration, im allgemeinen atrophisch.

Versuch 28. Weisse, mittelgrosse Katze. Am 20. 11. 1917 D. cysticus isoliert unterbunden, 0,2 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur des gleichen Colistammes wie im vorigen Falle in die Gallenblase eingespritzt. Bei der Operation wurde die Lebersubstanz etwas verletzt, und es blutete aus der Wunde. Die Blutung wurde aber bald durch Drucktamponade gestillt. Am 20. 1. 1918 tot gefunden. Gallenblase bis zu Bleistiftdicke geschrumpft. Wandung grauweisslich, dicht verdickt. Im Lumen nur eine strangförmige, grauweissliche Masse von zäher Konsistenz. Im Inhalt spärliche Colibazillen nachzuweisen.

Versuch 29. Schwarze, grosse Katze. Am 24. 11. 1917 isolierte Unterbindung des D. cysticus + Einspritzung von 0,2 ccm einer 24 stündigen Bouillonkultur von Bact. lactis aerogens aus der Galle einer menschlichen, steinhaltigen Gallenblase. Die vor der Operation vorgenommene Prüfung der Virulenz des Bakteriums ergab: Durch intraperitoneale Einverleibung von einer 24-stündigen Bouillonkultur des Bakteriums an 11 g schweren Mäusen fand ich, dass die Versuchstiere bei Dosen von 0,3 ccm nach 7,5 Stunden, bei 0,2 ccm nach 10 Stunden zugrunde gingen. Am 4. 2. tot gefunden. Starke Verwachsungen in der Umgebung der Gallenblase. Leber in der direkten Nähe der Gallenblase mässig angeschwollen. Gallenblase grauweisslich, stark mit dickem, gelblich-weisslichem Eiter gefüllt, am Fundusteile in die Leber durchgebrochen. Histologische Untersuchung der Wandung zeigt das typisch, ausgeprägte Bild einer eitrigen Cholezystitis, sodass wir es hier mit Gallenblasenempyem zu tun haben.

Versuch 30. Grosse, schwarze Katze. Am 1. 12. 1917 isolierte Unterbindung des D. cysticus + Einspritzung von 0,15 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur des gleichen Bakterienstammes wie im

vorigen Falle. 40 Tage p. operationem Exitus letalis in Folge von Empyem der Gallenblase und Leberabszess.

Versuch 31. Schwarze, mittelgrosse Katze. Am 27. 12. 1917 isolierte Unterbindung des D. cysticus + Injektion von 0,1 ccm einer abgeschwächten, 3 Monate alten Bouillonkultur von Coli aus der Galle einer menschlichen, steinhaltigen Gallenblase. 28 Tage nach der Operation getötet. Gallenblase etwa doppelt so gross wie vor der Operation, voll von klarer, farbloser, zähschleimiger, steriler Flüssigkeit und stark gespannt. Die Wandung der Blase nicht wesentlich verdickt, am Fundusteil, u. z. an der der Leber angehefteten Fläche, findet man in der Schleimhaut einige, schmutzig-grünliche, punktförmige Flecke. Histologisch ist die Schleimhaut mit wohl erhaltenem Epithel bedeckt und mässig lymphozytär infiltriert, während sie nur an jenen grünlich pigmentierten Flecken vom Epithel entblösst ist und stark an Färbbarkeit eingebüsst hat. Die übrigen Wandschichten zeigen nichts Besonderes.

Bei den Versuchen 22, 23, 24 und 31, wo nach Ligatur des D. cysticus verhältnismässig schwach virulente Colikulturen in die Gallenblase eingespritzt worden waren, fanden wir in der Hauptsache eine katarrhalische Entzündung der Gallenblase und eine eigentümliche Veränderung der Galle, die als hydropisch bezeichnet werden musste, während es dagegen bei den Versuchen 29 und 30, wo voll virulente Keime eingespritzt worden waren, zur eitrigen Entzündung, resp. Empyem der Gallenblase, kam. Bei den übrigen Versuchen fanden wir, wie bei den anderen Versuchsgruppen meist Schrumpfung der Gallenblase und Eindickung der Galle.

Fasse ich nun die Ergebnisse meiner Experimente zusammen, so gilt Folgendes:

Die dauernde Verschliessung des D. cysticus mit sterilen Fremdkörpern gelingt in den meisten Fällen nicht, da die lezteren gewöhnlich sehr leicht in die Gallenblase oder in den Darm wandern.

Aseptische Verlegung des D. cysticus durch Einbringen eines Fremdkörpers oder durch Unterbindung des Zystikus allein bewirkt keine hydropische Veränderung der Gallenblase, sondern nur Schrumpfung derselben und Eindickung der Galle.

Auch bei der gleichzeitigen Unterbindung des D. cysticus und einer Partie der A. cystica entwickeln sich weder eine merkliche kollaterale Bahn noch hydropische Veränderungen der Gallenblase, sondern nur Atrophie der letzteren.

Die isolierte Unterbindung des D. cysticus und gleichzeitige Infektion der Gallenblase durch Keime von abgeschwächter Virulenz rufen bei geeigneten Fällen eine katarrhalische Entzündung der Gallenblase hervor und führen dadurch zur Entwickelung des Hydrops, während dagegen bei der Infektion durch hochvirulente Keime stets eitrige Entzündung, resp. Empyem der Gallenblase, zustande kommt.

Für das Zustandekommen des Hydrops ist demnach neben einer vollkommenen Versperrung des Ab- und Zuflusses der Gallenblase eine bakterielle Infektion der letzteren unbedingt notwendig.

Die entzündlichen Prozesse der Gallenblase brauchen dabei nicht sehr lange zu dauern und dürfen nicht zu heftig sein. Bei einer serösen, katarrhalischen Entzündung der Gallenblase mit vollkommenem Verschluss des Zystikus findet man schon nach 28 Tagen eine hydropische Umwandlung der Galle.

Unter dem Einfluss des entzündlichen Exsudates verändert sich der ursprüngliche Inhalt. Es entsteht unter allmählicher Klärung die hydropische Flüssigkeit.

Während beim einfachen Verschluss des D. cysticus die Galle in der Blase ziemlich lange ihre grüne Farbe beibehält, verschwindet die Farbe bei bestehender Infektion der Gallenblase verhältnismässig schnell.

Die Blutgefässe der Gallenblase müssen bei der künstlichen Erzeugung des Hydrops vollkommen ungeschädigt bleiben, weil sonst die Gallenblase durch Ernährungsstörung der Atrophie oder Nekrose anheimfällt.

Der vollkommene Verschluss des D. cysticus ruft, wenn dabei nicht eine hydropische Veränderung der Gallenblase erfolgt, in allen Fällen, selbst bei gut erhaltener Versorgung der Blutgefässe, nach längerer Zeit Schrumpfung der Gallenblase hervor, welches Phenomen auch beim Funktionsausfall an allen anderen Organen regelmässig auftritt.

Bei langdauernden hochgradigen und tiefgreifenden Entzündungsprozessen, wie namentlich bei eitrigen Entzündungen, bei ausgedehnten Narbenbildungen etc., schrumpft die Gallenblase. Die häufige Schrumpfung der Gallenblase beim menschlichen Verschlussstein des D. cysticus ist wohl dadurch bedingt, dass durch einen lang bestehenden

entzündlichen Prozess die Gallenblasenwandung und ihre Blutgefässe eine zu starke Veränderung erlitten haben.

Wenn auch die bakterielle Infektion der Gallenblase für das Zustandekommen des Hydrops ein fundamental wichtiges Moment ist, so gehen doch die Keime, wenn sich der Hydrops einmal entwickelt, verhältnismässig frühzeitig zugrunde.

Schlusssätze:

1. Für das Zustandekommen des Gallenblasenhydrops ist neben einer vollkommenen Versperrung des Zu- und Abflusses der Blase eine bakterielle Infektion der letzteren unbedingt notwendig.

2. Die Virulenz der infizierenden Keime darf nicht zu stark sein, weil sonst die Blase infolge eitriger Entzündung dem Empyem, der Nekrose und der narbigen Schrumpfung anheimfällt.

3. Die Blutgefässe der Gallenblase müssen bei der künstlichen Erzeugung des Hydrops vollkommen ungeschädigt bleiben, weil sonst die Gallenblase durch Ernährungsstörung schrumpft oder nekrotisch wird.

4. Wenn auch die bakterielle Infektion der Gallenblase für die Entstehung des Hydrops ein fundamental wichtiges Moment ist, so sterben doch die Keime, wenn sich einmal der Hydrops der Gallenblase entwickelt verhältnismässig frühzeitig ab.

Zum Schlusse fühle ich mich verpflichtet, meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Dr. H. Miyake, für die gütige Ueberlassung des Themas sowie für die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur:

1. Aschoff u. Baemeister: Die Cholelithiasis 1909. Jena.

2. Gangitano (Palermo): Experimentelle Untersuchung über Verschluss des Ductus cysticus. Ref. Zentralbl. f. Chir. Bd. 51. 1896. p. 1226.

3. Miyake: Zur experimentellen Erzeugung der Gallensteine mit besonderer Berücksichtigung des bakteriellen Verhaltens der Gallenwege. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1900. Bd. 6.

4. Riedel: Ueber die Gallensteine. Berliner klin. W. 1. u. 2. 1901.

Aus der 1. chirurg. Klinik der Kaiserl. Universität Kiushu zu Fukuoka, Japan.
(Direktor: Prof. Dr. H. Miyake).

Bakteriologische Untersuchungen des Gallenblaseninhaltes bei Cholelithiasis.

Von

Dr. **R. Toida,**

Dozent an der Klinik.

Obwohl über die bakteriologische Untersuchung des Gallenblaseninhaltes bei Cholezystitis schon seit langem von verschiedenen Autoren vielfach berichtet worden ist, so ist doch eine systematische Untersuchung darüber bis jetzt so gut wie kaum angestellt worden. So lassen es manche ältere Arbeiten an der nötigen Exaktheit und Kritik fehlen, während die neueren Forscher sich ausschliesslich mit der typhösen Cholezystitis beschäftigt haben.

Die Geschichte der bakteriologischen Erforschung der Cholezystitis beginnt mit den Untersuchungen von Gilbert und Girode, welche 1890 in 2 Fällen von eitriger Gallenblasenentzündung ein dem Bact. coli identisches Bakterium antrafen. Im Jahre 1891 untersuchte Naunyn in 3 Fällen von Cholelithiasis den Gallenblaseninhalt bakteriologisch und fand in 2 Fällen die gewonnene Flüssigkeit steril, während er im 3. Falle einen Gram-positiven Bazillus in Reinkultur nachweisen konnte. Dieser Bazillus zeigte einerseits mit dem Bact. coli commune, andererseits mit dem Friedländerschen Diplobacillus eine grosse Aehnlichkeit. Im nächsten Jahre konnte der Autor wieder in 3 von 5 Fällen von Cholelithiasis das Bact. coli nachweisen. Barbacci (1892) hatte auch Gelegenheit, den Gallenblaseninhalt in 2 Fällen von eitriger Cholezystitis bakteriologisch zu untersuchen und fand beim ersten Falle einen Bazillus,

der sowohl mit den Typhus- als den Colibazillen grosse Aehnlichkeit hatte, sich jedoch auch von beiden wieder wesentlich unterschied. Vom Typhusbazillus wich er ab durch seine geringere Beweglichkeit, durch den intensiven Fäkalgeruch der Kultur, sowie ein abweichendes Wachstum auf der Kartoffel. Vom Bact. coli commune unterschied ihn seine geringere Widerstandsfähigkeit gegen höhere Temperatur, sowie sein Unvermögen, Milch zu koagulieren. Barbacci hielt ihn für einen Pseudo-Typhusbacillus des Darmes. In seinem 2. Falle handelte es sich um Staphylococcus pyogenes aureus. Dmokowski u. Janowski (1894) fanden in 2 Fällen von eitriger Entzündung der Gallengänge wieder das Bact. coli commune. d'Allocco (1895) berichtete über einen Fall von Cholezystitis mit Peritonitis und Pleuritis als Komplikationen, bei welchem die bacteriologische Untersuchung des Exsudates die Gegenwart des Bact. coli commune in Reinkultur ergab. Gilbert und Lippmann (1902) untersuchten 12 Fälle von Cholelithiasis und fanden in allen Fällen Mikroorganismen, so namentlich als aërobe Bakterien Bact. coli (41%) und Enterococcus (33%), als Anaërobien Bact. coli und Enterococcus (50%), Streptococcus anaërobius (25%), Funduliformis (50%), Perfrigens und Radiiformis (16%). Die Autoren behaupteten dabei, dass Anaërobien auch schon normalweise in der Galle vorkämen. Hartmann (1903) stellte auch bei 46 Cholelithiasisfällen die bakteriologische Untersuchung an und fand in 23 Fällen Bact. coli commune allein, in 2 Fällen Streptokokken, in 3 Fällen Staphylokokken, in einem Falle Staphylococcus albus, einmal Streptokokken mit langen schmalen Bazillen, einmal Streptokokken und lange Bazillen, in einem Falle lange plumpe Bazillen und Streptokokken, in einem Falle Bact. coli mit Staphylokokken und in einem Falle sehr feine Stäbchen, während 10 Fälle steril waren. Der Autor scheint aber keine genauere Untersuchung angestellt zu haben und hat gar nichts von den biologischen Eigenschaften der einzelnen Mikroorganismen geschrieben, worauf ich später noch einmal zurückkomme. Heyrovsky (1904) und Knina (1909) zitierten je einen Fall von Empyem der Gallenblase, wo aus dem Gallenblaseneiter Pfeiffersche Influenzabazillen in Reinkultur gezüchtet wurden. Libman und Crohn (1908) berichteten auch einen Fall von eitrigen Cholezystitis, bei dem sie in dem bei der Operation aspirierten Eiter aus der Gallenblase Pneumokokken in Reinkultur erhielten. Severin (1912) machte eine ähnliche Erfahrung. Er publizierte 2 Fälle, in denen es bei bestehender Cholelithiasis zur Eiterung der Gallenwege,

zu positivem Pneumokokkenbefund im Blute, zur Pneumokokkenmeningitis und zur Exitus kam und sich aus dem Gallenblaseneiter Pneumokokken züchten liessen. Dean und George (1911) fanden im Gallenblaseninhalt, sowie im Stuhl bei einem Falle von eitriger Cholezystitis und Cholelithiasis einen vom Bacillus entericidis Gärtner nicht zu unterscheidenden Bazillus. Die übrigen älteren und neueren Untersuchungen (Dungern (1897), Lejars (1897), Miller (1897), Wunschheim (1898), Cushing (1898) und noch viele andere Forscher beziehen sich alle auf typhöse Cholezystitis, wobei vielfach die Typhus- und Paratyphusbazillen für die Erreger der Cholezystitis gehalten wurden.

Auf die gütige Anregung meines Chefs, Herrn Prof. Dr. H. Miyakes hin bearbeitete ich seit Sept. 1916 dieses Thema. Die vorliegende Arbeit umfasst also die Resultate einer $1^1/_3$ jährigen, fortlaufenden bakteriologischen Erforschung von Cholezystitisfällen, welche in unserer Klinik zur Operation kamen.

Meine Untersuchung über die zu verschiedenen Zeiten und in verschiedenen Stadien der Gallenblasenentzündung gefundenen Mikroorganismen strebte nach Möglichkeit an, auf Grund einer grösseren Anzahl von Fällen einen allgemeinen Ueberblick zu geben. Weiterhin waren natürlich von grossem Interesse die Art der Keime und deren Häufigkeit, sowie auch zu wissen, ob bestimmte Formen bei bestimmten Infektionszuständen der Gallenblase besonders häufig angetroffen werden. Schliesslich galt es die isolierten Keime in ihren morphologischen und biologischen Eigentümlichkeiten näher zu studieren und ihr Verhalten beim Tierversuche zu erforschen.

Untersuchungsmaterial und die Art der angewandten Methodik.

Das Material wurde während der Operation mittelst einer grossen (20–50 ccm) sterilen Pravatzschen Spritze entnommen und alsdann in bereits gestellte sterile Gefässe gebracht. Falls die Punktion sich nicht als geeignet erwies, so wurde die ektomierte Gallenblase aseptisch eröffnet und daraus eine Hinreichende Menge Inhalt gewonnen. Bisweilen war es wünschenswert, den Inhalt der exstirpierten Gallenblase aus deren verschiedenen Abschnitten getrennt aufzufangen und jeden Inhalt für sich zu bearbeiten.

Da die rasche Verarbeitung des Materials für die Erzielung

gleichmässiger und einwandfreier Resultate von geradezu ausschlaggebender Bedeutung ist, so gelangte die Galle in allen Fällen in unmittelbarem Anschluss an die Entnahme zur bakteriologischen Untersuchung.

Es wurden zunächst mehrere Ausstrichpräparate angefertigt. Von diesen wurde eins mit Metylenblau oder mit Karbolfuchsin und eins nach der Gramschen Methode gefärbt. Die übrigen blieben in Reserve, um für besondere Untersuchung auf Sporenfärbung oder zu Darstellung etwa vorhandener sich schwer färbender Keime zur Hand zu sein. Aus den ersten Ausstrichpräparaten gewinnt man zunächst einen Ueberblick über den ungefähren Keimgehalt des vorliegenden Materials und kann dann je nach dem Reichtum an verschiedenen Formen die Zahl der für die Kulturen notwendigen Verdünnungen bestimmen. Weiterhin aber erlauben sie Schlüsse auf das zu erwartende Kulturresultat.

Wenn auch gewisse Arten von Mikroorganismen oft durch ihre charakteristische Gestaltung oder Anordnung ihre Anwesenheit verraten, so ist doch in den meisten Fällen wegen des Pleomorphismus der einzelnen Bakterienarten eine sichere Diagnose auf Grund des Ausstrichpräparates nicht möglich. Das Gram-präparat bildet für die Diagnostik eine Anzahl wertvoller Fingerzeige.

Nachdem die Prüfung des Ausstriches vorgenommen, wurden die vorgefundenen Lebewesen der Form und Zahl nach notiert. Diese Aufzeichnungen wurden späterhin mit den kulturellen Ergebnissen verglichen. Ausserdem erfolgte die Untersuchung des Materials im hängenden Tropfen, um über die Beweglichkeit der einzelnen Lebewesen Aufschluss zu erhalten.

Dieser Prüfung des gewonnenen Materials folgten dann die Isolierung, Bestimmung und Weiterzüchtung der in der Gallenflüssigkeit enthaltenen Keime. Als Kulturmedien kamen die gebräuchlichen Nährböden zur Verwendung. Die Herstellung von Agar (2.5%), Zuckeragar, Bouillon und Gelatine (15%) geschah in gewöhnlicher Weise, nur wurde dabei anstatt des Fleischwassers eine 1%ige Lösung von Liebigs Fleischextrakt verwendet. Da die gewonnene Gallenflüssigkeit fast immer auf Lackmus schwach alkalisch reagierte, so wurden dementsprechend die Nährböden meist schwach alkalisch hergestellt.

Die Milch und Galle (Rind) wurden in Reagenzgläsern (5 ccm) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je eine Stunde im Dampfstoff steri-

lisiert und dann zur Probe auf Keimfreiheit 24 Stunden in Brutofen beobachtet.

Die Kartoffel wurde nach Bolton und Günther in ein halbierten Kartoffelzylindern in Reagenzgläser gestellt.

Ausser den erwähnten Nährmedien gelangten noch folgende Substanzen zur Verwendung: Lackmusmolke, Peptonwasser, Schefflers Neutralrotagar, Löfflerserum, Ascitesflüssigkeit (Ovarialzyste), Ascitesagar (25%), Gallenagar (25%), Endos Fuchsinagar, Drigalski- und Barsiekow-Nährboden.

Zunächst wurden einige Oesen, bisweilen aber auch mehrere Kubikzentimeter Gallenflüssigkeit auf verflüssigten Agar übertragen, woraus dann weiter in steigender Verdünnung, d. h. 2 bis 3 Oesen in 3 bis 4 Agarröhrchen eingesät wurden. Zum Nachweis für gewisse Bakterien, so namentlich für Kokkenformen oder lange Stäbchen und Fäden, wurden oft serum- oder asciteshaltige, ja manchmal auch gallehaltige Nährböden, Galle und Kartoffeln herangezogen.

In sämtlichen Fällen wurden neben aëroben Züchtungen auch anaërobe Kulturen nach dem Ogataschen Verfahren oder nach Liborius auf hohem Zuckeragar mit Zusatz von sterilem Paraffinum liquidum, in wenigen Fällen aber auch in einer Wasserstoffatmosphäre auf Zuckeragar angelegt.

Die Kulturen wurden stets 2 bis 3 Tage in einen Brutschrank bei 37°C gestellt.

Die einzelnen Kolonien wurden nach ihrem Aussehen und Bau, nach ihrer Wachstumsgeschwindigkeit und Grössenzunahme, sowie nach gewissen Veränderungen im Laufe der Beobachtungszeit und schliesslich nach feinen morphologischen Differenzen der einzelnen Mikroorganismen von einander gesondert. Die in Reinkultur erhaltenen Stämme wurden solange wie möglich im Laboratorium weiter gezüchtet und zu weiteren diagnostischen Untersuchungen verwendet.

Resultate der Untersuchungen.

Unter den 45 Fällen fand ich nun in 22 Fällen Bact. coli commune allein, in 3 Fällen Bact. lactis aërogenes mit Bact. coli commune, in 2 Fällen Bact. lactis aërogenes allein, in 2 Fällen Bact. coli commune mit Bac. proteus vulgaris, in einem Falle Bact. coli commune mit Bact. coli anindolicum, in einem Falle neben Bact. coli anindolic. ein dem Typhusbazillus sehr ähnliches Bakterium, einmal

Bac. proteus vulgaris mit Bac. pyocyaneus, einmal Bact. coli comm. mit Staphylococcus cereus albus, in einem Falle Bact. coli comm. mit Bac. cavicida und Bac. proteus vulgaris, einmal Staphylococcus pyogenes aureus mit Bac. acidi lactici, einmal Bact. coli comm. mit Staphyloc. pyogen. aureus, einmal Bac. paratyphi B, in einem Falle Bact. coli comm. mit Bac. typhi abdomin und in einem Falle Diploc. pneumoniae. In den übrigen 6 Fällen fand ich den Gallenblaseninhalt ganz steril.

A) Bacterium coli.

Im Ausstriche der aus dem Gallenblaseninhalt angefertigten Praeparate zeigten sich die Keime als kurze und lange, an beiden Enden abgerundete Stäbchen, welche sich einzeln, zu zweien, in Haufen oder mit den Enden aneinandergereiht vorfanden. In manchen Fällen traf ich auch enorm lange, bald gerade, bald gewundene Fäden (Fall 1, 8, 15, 16, 25, 28, 30) oder kleine, ganz kuglige Formen (Fall 8, 23, 25) an, welche bald in Ketten, bald in Haufen geordnet gar nicht von Streptokokken, Diplokokken oder von Staphylokokken zu unterscheiden waren. In anderen Fällen fand ich wieder verschiedenlange Stäbchen und Fäden, deren einzelne Körperteile eine verschiedene Affinität zu den verwandten Farbstoffen zeigten (Fall 8, 13, 15, 16, 30, 32), sodass dadurch Polfärbung oder zahlreiche ungefärbte Flecke, Lücken oder runde Zonen im Leibe zustande kommen. Diese vom Deckglaspraeparat her bekannte Formen wurden auch aus den Kulturen wiedergewonnen. Jene ungewöhnlichen langen Stäbchen, Fäden und Kokkenformen etc. hatten sich meist in älteren Agarkulturen, in Kartoffelkulturen, sowie in anaeroben Kulturen gut erhalten. Alle Stämme trugen peritriche oder polargestellte Geisseln, zeigten deutliche Eigenbewegung und bildeten keine Sporen. Sämtliche Stämme liessen sich leicht mit den gebräuchlichen Anilinfarben tingieren. Gram-negativ.

Sie wuchsen schnell bei Zimmer- und Bruttemperatur, aërob wie anaërob.

Auf Gelatineplatten wuchsen die meisten Stämme in Form eines rundlichen, breiten und dünnen, grauweisslich etwas durchscheinenden, feuchtglänzenden Belages mit rauher Oberfläche und gezackten Rande. Andere Stämme bildeten oft einen ziemlich dicken aber seitlich mehr beschränkten, porzellanweisslich glänzenden, saftigen Rasen mit glattem Rande.

In Gelatinestichkultur bildete sich im Stichkanal ein grauweisser, fein gekörnter Faden. An der Oberfläche entwickelte sich eine Kolonie, welche sich nicht wesentlich von einer solchen in Plattenkultur unterschied. Manchmal bemerkte man (Fall 6 u. 7) nach 3–4 Tagen eine feinstkörnige Trübung der Gelatine um den Strich, die im Laufe von einigen weiteren Tagen gleich dichten Haarbüscheln von der Unterseite der Kultur aus etwa 1 cm tief in die Gelatine hineinwuchs.

In der Strichkultur auf der schrägen Gelatine entwickelte sich ein bandförmiger, breiter und dünner, grauweisslicher am Rande gezackter oft aber ein dicker und mehr schmaler, saftig glänzender, porzellanweisslicher, am Rande glatter Belag. Niemals Verflüssigung der Gelatine.

Auf der Agarplatte erschienen die oberflächlichen Kolonien als eine rundliche, grosse, mässig erhabene, saftig glänzende Auflage von grauweisser Farbe und glattem Rande.

In der Agarstichkultur bildete sich im Stichkanal ein grauweisser, fein gekörnter Faden, an der Oberfläche ein rundlicher, mässig erhabener, grauweisslicher und saftig glänzender Belag von glattem oder etwas wellig glattem Rande. Die Kolonie zeigte stets ein schnelles Wachstum, sodass sie nach einer Woche fast der Glasrand erreichte.

In der Strichkultur auf schrägem Agar lieferten die Stämme einen bandförmigen, breiten, mässig erhabenen und saftig glänzenden Belag mit glattem oder meist wellig glattem Rande. Seine Farbe war stets grauweisslich. Das Kondenswasser war meist klar, oft aber mässig getrübt und enthielt einen geringen Bodensatz.

Auf Kartoffeln wuchsen die einzelnen Stämme in Form eines schmalen, dünnen, linienförmigen, blassgelblich bis gelblichen, feuchtglänzenden Belages mit oder ohne Verfärbung der Kartoffeln. Die anderen Stämme bildeten einen breiten, dicken, anfangs grauweisslich bis etwas gelblichen, später graugelblich bis bräunlichgrauen, saftigen, teils dicken und teils flachen Rasen. Die Kartoffeln wurden auch graubraun verfärbt. In vereinzelten Fällen zeigten die Kulturen ein ganz minimales, kaum sichtbares Wachstum.

In Bouillon trat bald diffuse Trübung ein, und es schied sich ein schleimiger Bodensatz ab, welcher aufgewirbelt sich leicht und homogen zerteilte. Die meisten Stämme bildeten an der Oberfläche schon nach wenigen Tagen ein dünnes, grauweisses Häutchen. Indol liess sich ausser in 2 Fällen stets nachweisen. Weiter bildete sich stets H_2S.

Peptonwasser wurde stets gleichmässig weisslich getrübt, und es liess sich stets (ausser in 2 Fällen) Indol nachweisen.

Die Lackmusmolke zeigte sich schon nach einigen Tagen rot und leicht getrübt.

Schefflers Neutralrotagar wurde nach 1–2 Tagen durch Gasblasen stark zerrissen und fluoreszierte gelblich.

Auf Endos Fuchsinagar bildeten die Bakterien eine tiefrote mässig erhabene Kolonie. Die ganze Kultur verfärbte sich auch nach einigen Tagen ganz tiefrot.

Auf Drigalski-Nährboden entwickelten sich rötlich-bläuliche Kolonien.

Auf schrägem Serum-, Ascites- und Gallenagar bildeten sich die Kolonien wie auf einfachen Agar.

Barsiekows Lackmus-Dextrose-Nutrose und Lackmus-Lactose-Nutrose wurden nach 24 Stunden zu einem rötlichen etwas bläulichen Klumpen zusammengeballt und schieden reichliches Serum aus.

In 2 Fällen (2, 8) bildeten die Keime gar kein Indol, welcher in Bouillon noch in Peptonwasser, selbst nach mehrwöchigem Stehen nicht. Diese beiden Stämme wichen vom Bac. aerogenes dadurch ab, dass sie Bewegungsorgane besassen und deutlich Eigenbewegung zeigten und ausserdem auf Kartoffeln, Gelatine und Endos Fuchsinagar ein wesentlich verschiedenes Wachstum zeigten, sodass sie mit Sicherheit als zur Gruppe des Bact. coli gehörig bestimmt werden konnten.

B) Bac. typhi abdominalis.

Diese Bazillen zeigten sich in 24 stündigen Agarplattenkulturen als ein kurzes, an beiden abgerundetes Stäbchen, welches zahlreiche peritriche Geisseln trug und lebhafte Eigenbewegung nachweisen liess. Sporen und Kapsel wurden nicht beobachtet. Sie färbten sich leicht nach den gewöhnlichen Methoden. Gramsche Färbung war nicht verwendbar.

Die Bazillen wuchsen sowohl aërob als auch anaërob, am besten bei 37°C. etwas schlechter bei Zimmertemperatur.

Auf der Gelatineplatte bildeten sie eine rundliche, breite, dünne, grauweisslich durchscheinende, feuchte und glänzende Auflagerung mit unregelmässig gezacktem Rande.

In der Gelatinestichkultur entwickelte sich im Stichkanal ein grauweisslicher, schwach gekörnter Faden und an der Oberfläche eine

breite, dünne, durchsichtige, zackig umrandete Auflage von grauweisslicher Farbe.

Auf der Agarplatte bildete sich ein rundlicher, nur mässig erhabener, grauweisslicher und saftig glänzender Belag mit glattem Rande.

In der Agarstichkultur bemerkte man im Stichkanal einen grauweisslichen, schwach gekörnten Faden, an der Oberfläche eine runde, breite, mässig erhabene, grauweissliche und saftig glänzende Auflage.

Die Strichkultur auf schrägem Agar bildete einen ziemlich ausgebreiteten, etwas dünnen, saftig glänzenden und wellig umrandeten Belag von grauweisser Farbe. Das Kondenswasser blieb beinahe klar und enthielt nur mässig Bodensatz.

Auf Kartoffeln zeigten die Bazillen ein ganz beschränktes, kaum sichtbares Wachstum.

Milch wurde selbst nach 3wöchigem Stehen nie koaguliert.

In Bouillon trat bald diffuse Trübung ein, und es bildete sich ein geringer schleimiger Bodensatz, der aufgewirbelt sich leicht homogen zerteilte. Es erfolgten nie Häutchen- und Indolbildung, dagegen deutliche Schwefelwasserstoffbildung.

Peptonwasser wurde stets gleichmässig weisslich getrübt. Indol negativ.

Leckmusmolke wurde selbst bei 3wöchigem Stehen nicht wesentlich verändert.

Schefflers Neutralrotagar zeigte keine merkliche farbenveränderung und keine Gasbildung.

Auf Endos Fuchsinagar bildeten sich rosarötliche, dünne, durchsichtige, saftig glänzende Beläge.

Auf der Drigalski-Platte entwickelten sich bläuliche, dünne, glasig glänzende Beläge.

Barsiekows Lackmus-Lactose-Nutrose blieb bis zu 3. Woche ohne wesentliche Veränderung.

Barsiekows Lackmus-Dextrose-Nutrose wurde nach 24 Stunden rötlich bis etwas bläulich, nach 4 Tagen rötlich bis etwas violett und dickflüssig. Nach 3 Wochen dickflüssig und undurchsichtig.

Wenn dieser Befund an und für sich schon für Typhusbazillen ganz charakteristisch war, so wurde doch noch eine Agglutinationsprobe vorgenommen, um die Diagnose zu sichern. Die Bazillen wurden nämlich von hochwertigem typhusagglutinierendem Serum,

welches ich Herrn Dr. Mita der hiesigen Kinderheilklinik verdanke, noch in der Verdünnung von 1 : 2000 im Zeitraum von 2 Stunden bei Bruttemperatur ganz deutlich agglutiniert.

C) Typhusähnlicher Bazillus.

Der Bazillus stellte ein kurzes, schlankes Stäbchen mit abgerundeten Enden dar. Er lag meist einzeln, war aber auch zu zweien oder in unregelmässigen Haufen angeordnet. Er hatte zahlreiche peritriche Geisseln und lebhafte Eigenbewegung, zahlreiche peritriche Geisseln und lebhafte Eigenbewegung. Sporen und Kapsel wurden nicht beobachtet.

Was Wachstum und Färbbarkeit anbetraf, so war der Bazillus ganz gleich dem Typhusbazillus und dem Colibakterium.

Auch die Kulturen auf Gelatine, Agar, Zucker-, Serum-, und Gallenagar waren sehr ähnlich den Typhus- und Colikulturen. Von den Colikulturen aber wichen sie dadurch ab, dass sie beträchtlich zarter und dünner waren.

Auf Kartoffeln: Kaum sichtbares Wachstum.

Bouillon: Gleichmässig getrübt, geringer schleimiger Bodensatz. Keine Häutchenbildung an der Oberfläche. Deutliche Indol- und Schwefelwasserstoffbildung.

Peptonwasser: Diffus fein und weisslich getrübt, Nitrosoindolreaktion deutlich positive.

Milch: Niemals koaguliert, selbst nach mehrwöchigem Stehen nicht.

Lackmusmolke: Immer bläulich-violett, beinahe klar.

Schefflers Neutralrotagar: Weder Gasbildung noch Farbenveränderung.

Endos Fuchsinagar: Blassbläulich-rötlicher, saftig glänzender, glasiger Belag, in der Mitte etwas rot, an der Peripherie bläulich. In der Umgebung der Kolonie keine wesentliche Farbenveränderung.

Drigalski-Nährboden: Bläulich bis etwas violettliche, dünne 1 bis 3 mm breite Auflage.

Barsiekow-Lackmus-Lactose-Nutrose: Bis zum 3. Tage keine merkliche Veränderung, nach 4 Tagen nur vermeintlich getrübt. Nach 8–12 Tagen eine Idee am roten Ton zugenommen, klar.

Barsiekow-Lackmus-Dextrose-Nutrose: Nach 18–24 Stunden

rötlich-violett, leicht trüb. Nach 3 Tagen rosarötlich mit einem Stich ins Blau, dickflüssig, undurchsichtig. Nach 12 Tagen weich geronnen, klaree Serum abgeschieden.

Agglutinationsprobe gegen dem echten Typhusserm (s. oben) fiel durchaus negativ aus.

Der vorstehende Bazillus unterscheidet sich also vom Typhusbazillus dadurch, dass er in Bouillon und in Peptonwasser stets deutlich Indol produzierte und bei der Agglutinationsprobe sich als negativ erwies.

Wie weit nun dieser Bazillus von dem von Barbacci gefundenen „Pseudotyphusbacillus" abweicht, weiss ich nicht, da das Original mir hier nicht zugänglich ist. Aber von meinem Bazillus unterscheidet sich sein Bazillus wenigstens dadurch, dass der seinige in der Kultur intensiv fäkalisch roch und ferner, dass er auf Kartoffeln ein vom Typhusbazillus abweichendes Wachstum zeigte. Ob auch sein Bazillus Indol erzeugte oder nicht, ist mir unbekannt.

D) Bacillus paratyphi B.

Es handelt sich um ein kurzes, plumpes, an beiden Enden abgerundetes Stäbchen. Meist einzeln, oft zu zweien. Geisseln seitenständig, zahlreich. Lebhaft beweglich. Keine Sporenbildung. Leicht mit gebräuchlichen Anilinfarben färbbar. Gram-negativ. Fakultativ anaërob. Sowohl bei Brut- als auch bei Zimmertemperatur gedeihend.

Gelatineplatte: Eine rundliche, mässig dicke und ziemlich ausgebreitete, grauweissliche, in der Mitte etwas bräunlich verfärbte, saftig glänzende Auflage.

Gelatinestichkultur: Im Stichkanal ein grauweisser, zart gekörnter Faden. An der Oberfläche eine rundliche etwas elliptische, grosse und grauweissliche Auflage mit glattem Rande.

Agarplatte: Ein rundlicher, mässig grosser und mässig erhabener, in der Mitte etwas verdickter, grauweisslich bis etwas ins Gelbe spielender und saftig glänzender Belag mit glattem Rande.

Agarstichkultur: Längs des Stichkanals eine grauweisse, fadenförmige, fein gekörnte Kolonie. An der Oberfläche eine rundliche, grosse und grauweisse, saftig glänzende Auflage.

Kartoffelkultur: Eine zarte linienförmige, gelbliche, feucht glänzende Kolonie. Kartoffel selbst schon nach einigen Tagen dunkler verfärbt.

Bouillon: Diffus getrübt, etwas schleimige Niederschläge. Selbst nach 3wöchigem Stehen keine Indolbildung, ebensowenig Schwefelwasserstoff.

Peptonwasser: Gleichmässig fein und weisslich getrübt, niemals Indolbildung.

Lackmusmolke: Nach 2 Tagen rötlich-violett, etwas getrübt, etwas schleimiger Bodensatz. Nach 5 Tagen deutlich blau, mehr klar.

Milch: Selbst nach 3wöchigem Stehen keine Koagulation. Nach 18 Tagen ölig, etwas bräunlich aufgehellt aussehend.

Schefflers Neutralrotagar: Nach einem Tage keine wesentliche Veränderung der Farbe. Der Substanz wegen Gasbildung stark zerrissen, nach 3 Tagen gelblich fluoreszierend.

Auf Endo-Fuchsinagar: Ein blassrötlicher, in der Mitte etwas intensiver verfärbter, dünner und schmaler Belag.

Auf Drigalski-Nährboden: Eine nach 24 Stunden bläuliche, dünne, schmale saftig glänzende Kolonie. Nach 2 bis 3 Tagen bläulich bis eine Spur violett.

Barsiekow-Lackmus-Dextrose-Nutrose: Nach 24 Stunden etwas rötlich umgewandelt, nach 3 Tagen rosarötlich und weich geronnen.

Barsiekow-Lackmus-Lactose-Nutrose: Keine merkliche Veränderung.

Agglutinationsprobe: Von B-Paratyphusserum aus der hiesigen 2. inneren Klinik noch in der Verdünnung von 1 : 1000 im Zeitraum von 45 Minuten bei 37°C. ganz deutlich agglutiniert, dagegen vom echten Typhusserum nicht.

E) Bact. lactis aërogenes.

Es handelte sich gewöhnlich um ein kurzes, plumpes Stäbchen mit abgerundeten Enden; meist einzeln, oft zu zweien oder in kurzen Ketten. In den anaëroben Kulturen hatte es beträchtlich an Grösse zugenommen. Vorwiegend handelte es sich um lange Stäbchen und Fäden, welche oft zahlreiche pseudosporenartige Einschlüsse im Körper besassen. Diese letzteren Formen des Bakteriums wurden auch im Gallenblaseninhalt (Fall 20) gesehen. Keine Geisseln und daher unbeweglich. Keine Sporenbildung. Im Leibe der Mäuse kapseltragend. Färbt sich leicht mit den gewöhnlichen Methoden. Gram-negativ.

Fakultativ anaerob. Sowohl bei Zimmer- als auch bei Bruttemperatur in verschiedensten Nährböden gut gedeihend.

Auf Gelatineplatte: Eine rundliche dicke, stark in die Höhe emporgewölbte, porzellanweisse und saftig glänzende, zähe Kolonie mit glattem Rande.

In Gelatinestichkultur: Im Stichkanal ein weisslicher Faden mit kleinen kugligen Ausbuchtungen. An der Oberfläche eine anfangs rundliche, kleine, grauweissliche, ziemlich dicke, später mässig vergrösserte, aber seitlich mehr beschränkte und stark in die Höhe hervorgewölbte, halbkuglige und saftig glänzende, porzellanweisse Auflage. Die ganze Kultur ähnlich dem Porzellanknopf einer Tapezierzwecke.

Strichkultur auf schräger Gelatine: Dem Striche entlang eine nur mässig ausgebreitete, deutlich ausgewölbte, porzellanweisslich glänzende, nach unten deutlich verdickte Auflage von glattem Rande und zähschleimiger Konsistenz.

Auf Kartoffeln: In Form eines dicken, breiten, rahmig glänzenden, gelblichweisslichen, von zahlreichen Bläschen unregelmässig ausgebuchteten Rasens; nach wenigen Tagen teils dick, teils flach. Die Kartoffel selbst anfangs ohne wesentliche Veränderung, und erst ach 3–4 Tagen dunkelgräulich bis dunkelbräunlich verfärbt.

Bouillon: Diffus und stark getrübt. An der Oberfläche ein weissliches Häutchen, welches oft (Fall 4) bei leichter Berührung des Glases zu Boden fiel. Eine beträchtliche Menge schleimigen Niederschlages, welcher aufgewirbelt ziemlich schwer zerteilbar war. Selbst bei wochenlangem Stehen keine Indolbildung. Schwefelwasserstoff deutlich gebildet.

Peptonwasser: Diffus weisslich getrübt, etwas schleimiger Bodensatz. In 1–2 wöchigen Kulturen kein Indol nachzuweisen.

Endo-Fuchsinagar: Ueppiges Wachstum. Eine breite und dicke, rosarötliche, glasig glänzende, saftige, in der Mitte tiefrote Auflage. Umgebung der Kolonie etwas rötlich verfärbt. Die Auflage schien im Laufe von Tagen allmählich etwas an ihren roten Farbenton abzunehmen, also in der Mitte rosarötlich, in der übrigen Partie blassrötlich.

Drigalski-Nährboden: Ein üppiger, deutlich hervorgewölbter, saftig glänzender Belag von bläulich-violettlicher Farbe.

In den sonstigen Nährmedien, wie Agar, Milch, Lackmusmolke, Schefflers Neutralrotagar, Serumagar, Barsiekow-Nährböden liessen sich die Kulturen nicht wesentlich von Colikulturen unterscheiden.

F) Bact. acidi lactici.

Es handelte sich um ein kurzes, plumpes, unbewegliches Stäbchen mit abgerundeten Enden, meist einzeln, oft zu zweien, ganz vereinzelt in kurzen Ketten oder Fäden. Die einzelnen Zellen besassen keine Geisseln. In älteren Kulturen, so namentlich in lange in der Eiskammer oder im freien Zimmer gebliebenen Kulturen konnte ich Sporen nachweisen. Färbten sich leicht mit den gewöhnlichen Methoden, nicht nach Gram.

Ein üppiges Wachstum auf den verschiedensten Nährböden sowohl bei Zimmer- als auch bei Bruttemperatur: aërob besser, auch gut anaerob, besonders bei Zuckerzusatz. In zuckerhaltigen Nährböden stark gasbildend.

Die Kulturen auf den meisten Nährböden liessen sich nicht wesentlich von den Colikulturen unterscheiden, während sie auf den folgenden Nährböden etwas abwichen.

Auf Kartoffeln: Anfangs grauweisslicher, mässig erhabener, in der Mitte deutlich gewölbter, wellig glatt umrandeter Belag mit vielfach bläschenförmig ausgebuchteter Oberfläche. In den späteren Tagen allmählich graugelblich, weisslichgelb werdend, enorm dick und mässig breit, ziemlich fest und feucht. Nach einer Woche gelbbräunlich, mässig saftig und glänzend. Kartoffel selbst schon nach einem Tage dunkler, an der hinteren Fläche von zahlreichen Bläschen bedeckt, später dunkelbräunlich bis schmutzig gräulich.

Bouillon: Diffus und stark getrübt, mässig schleimiger Niederschlag. Nach 2 Tagen bildete sich an der Oberfläche ein grauweissliches Häutchen, welches wie aus zahlreichen Stückchen amorpher Massen zusammengesetzt erschien. Indol deutlich nachzuweisen, dagegen niemals Schwefelwasserstoff, selbst nach mehrwöchigem Stehen nicht.

Milch: Nach einem Tage an der unteren Partie koaguliert, nach 2 Tagen in toto, am obersten Teile etwas gelblich und etwas Serum.

Lackmusmolke: Nach einem Tage rot. Nach 2 Tagen bei ruhigem Stehen an der oberen Zone bläulich-rot, darunter blassrötlich, bei sanftem Schütteln mässig schäumend (Gasentwickelung). Nach 3 Tagen im oberen Drittel rötlich, die übrigen Partien bouillonfarbig, bei sanftem Schütteln Aufsteigen von Gas. Nach einer Woche nicht mehr schäumend. Nach 2 Wochen diffus blassrötlich, reichlich schleimiger Bodensatz.

G) Bact. cavicida.

Der Mikroorganismus stellte ein kleines, unbewegliches Stäbchen mit abgerundeten Enden dar, welches etwa noch einmal so lang als breit war; meist einzeln, zu zweien und oft in unregelmässigen Haufen. In anaeroben Kulturen auf Zuckeragar lange Stäbchen und Fäden, lange Stäbchen und Fäden, welche meist zahlreiche pseudosporenartige unfärbbare Einschlüsse im Leibe besassen. In Kartoffelkultur kurze, plumpe Stäbchen. Das Bakterium zeigte keine Geisseln, keine Sporen. Leicht färbbar mit den gebräuchlichen Anilinfarben. Gram-negative.

Fakultativ anaërob. Sowohl bei Zimmer- als auch bei Brutemperatur in den verschiedensten Nährböden gut gedeihend.

Kulturell zeigte das Bakterium eine grosse Aehnlichkeit mit Bact. coli comm., sodass es sich auf manchen von mir gebrauchten Nährböden nicht wesentlich vom letzteren unterscheiden liess. Das Wachstum auf Gelatine sowie auf zuckerhaltigen Nährböden war etwas von dem des Colibakteriums verschieden.

Auf Gelatineplatte: Eine rundliche, dünne, grauweissliche, feucht und leicht glänzende, später deutlich ausgebreitete Auflage, deren Oberfläche ähnlich den Schuppen auf dem Rücken einer Schildkröte schön gruppierte, konzentrische Ringe zeigte.

In der Gelatinestichkultur: Im Stichkanal ein grauweisser gekörnter Faden, bei dem sich später am oberen Teile feine Haarbüschel bildeten. An der Oberfläche rundliche, breite, mehr dünne, wie die Zeichnung der Plattenkultur aussehende Auflage mit fein gezacktem Rande.

Gelatinestrichkultur: Bandförmige, dünne, grauweissliche Auflage mit schildkrötenartigen Zeichnungen.

Schefflers Neutralrotagar: Nach einem Tage keine wesentliche Farbenveränderung, dagegen starke Gasbildung. Nach 2 Tagen dunkel-gelbliche Verfärbung des Nährbodens.

Traubenzuckerlösung: Nach einigen Tagen deutlich tintenartig verfärbt.

Auf Kartoffeln: Nach einem Tage eine schmale, gelbe, saftig glänzende Auflage, später mässig dick und mässig breit, bräunlichgelb.

H) Bac. proteus vulgaris.

In den Agarkulturen stellten die hierher gehörigen Mikroorganismen vorwiegend kurze oder etwas längere Stäbchen mit abgerundeten

Enden dar (Fall 10, 39). Die anderen Stämme bildeten daneben auch lange Stäbchen und Fäden (Fall 23) oder ganz kuglige, bald streptokokken-, bald staphylokokkenähnlich angeordnete Formen (Fall 32). In anaëroben Kulturen auf Zuckeragar bildeten sich vorwiegend lange Stäbchen und Fäden, welche meist Zahlreiche pseudosporenartiger Einschlüsse im Leibe besassen (Fall 23). In anderen Fällen konnte man hauptsächlich kokkenartige Formen nachweisen, welche einzeln, zu zweien oder in Ketten von 4–7 angeordnet waren und so beim ersten Anblicke das Bild eines Streptokokkus oder Diplokokkus vortäuschten (Fall 32). Die Zellen besassen zahlreiche seitenständige Geisseln und lebhafte Eigenbewegung. Sporen wurden nicht beobachtet.

Alle Stämme zeigten in ihrer Färbbarkeit, ihren Wachstumsbedingungen, sowie in manchen kulturellen Eigenschaften eine grosse Aehnlichkeit mit Bact. coli commune, verhielten sich jedoch Gelatine und Milch gegenüber ganz anders.

Auf der Gelatineplatte: Eine graue, zarte und durchscheinende Auflagerung, welche schon nach einem Tage flach einsank. Nach einigen Tagen graubräunlicher, trüber Inhalt in den Verflüssigungsschalen. Manche Kolonien zeigten pseudopodienartige Fortsätze und waren so von unregelmässiger Gestaltung.

Gelatinestich: Im Stichkanal ein graugelblicher, uncharakteristischer Faden, woran sich bald von oben her schalenförmige, später zylindrische Verflüssigung schloss, während man an der unteren Partie eine gräulich-trübe Masse sah. Die Auflage an der Gelatineoberfläche sank sofort schalenförmig ein und trat in direkte Verbindung mit der Verflüssigungszone des Fadens.

Strichkultur auf schräger Gelatine: Dem Striche entlang eine grauweissliche, saftig glänzende Auflage, welche bald die Gelatine verflüssigte und eine immer breiter und tiefer werdende Furche bildete. Am unteren Teile der Furche eine beträchtliche Menge einer bräunlich-grauen Masse.

Milch: Nach einigen Tagen fest koaguliert, bald aber wieder Verflüssigung, in den späteren Tagen etwas gelblich, schwach sauer.

I) Bac. pyocyaneus.

Es handelte sich um ein kleines, zierliches Stäbchen mit abgerundeten Enden. Der Bacillus hatte eine einzige polargestellte Geissel und war lebhaft beweglich. Keine Sporenbildung. Mit den gebräuch-

lichen Anilinfarben leicht zu färben. Gramsche Methode nicht anwendbar.

Fakultativ anaërob. Beim Luftzutrit bildete er auf verschiedenen Nährböden einen grünfluoreszierende Farbstoff, welcher sich bei der Behandlung mit Chloroform als Pyocyanin erwies. Sowohl bei Brut- wie bei Zimmertemperatur gut gedeihend.

Auf Gelatineplatte: Anfangs rundliche, kleine, wassertropfenähnliche Auflagerung, wobei bald eine schalenförmige Verflüssigung eintrat. Schaleninhalt grünlich-grau getrübt. Umgebung der Kolonie grünlich fluoreszierend.

Gelatinestichkultur: Im Stichkanal ein dünner Faben, bald aber trat Verflüssigung der Gelatine ein. An der Oberfläche eine unregelmässige, rundliche, kaum erhabene Auflage, welche bald den Nährsubstanz schalenförmig verflüssigte und einen gelblich-grünen Inhalt erzeugte.

Agarplatte: Eine rundliche, mässig erhabene, saftig glänzende, grün-gelbliche Auflage. Umgebung der Kolonie intensiv grünlich verfärbt.

Agarstich: Längs des Stichkanals ein graugelblicher, dicht gekörnter Faden. An der Oberfläche eine rundliche, graugrünliche Auflage, welche schon nach einigen Tagen fast den Glasrand erreichte.

Agarstrich: Bandförmiger, breiter, saftig glänzender, grünlicher Belag mit welligem Rande. Agaroberfläche intensiv grünlich fluoreszierend. Kondenswasser fast klar, an der Oberfläche ein weissliches Häutchen, am Boden mässig weisslicher Bodensatz.

Auf Kartoffeln: Wenig erhabene, saftig glänzende, wellig umrandete, anfangs gelbliche, später bräunlich-gelbe Auflagerung. Umgebung der Auflage grünlich fluoreszierend.

Bouillon: Stark getrübt, grünlich fluoreszierend, mässig Bodensatz, an der Oberfläche Häutchenbildung.

Milch: Nach einem Tage koaguliert. Nach 2 Tagen Verflüssigung in der oberen Hälfte. Verflüssigte Zone gelblich fluoreszierend.

Lackmusmolke: Nach einem Tage rot und trüb, nach 2 Tagen etwa in der oberen Hälfte blassrötlich, in der unteren Hälfte gelblichbräunlich wie Bouillon.

Schefflers Neutralrotagar: Weder Gasbildung noch Farbenveränderung.

Aus den verschiedenen Kulturen konnte man mit Chloroform Pyocyanin extrahieren.

J) Staphyloc. pyogen. aureus.

Runde, kleine, unbewegliche Kokken, einzeln, zu zweien, in kurzen Ketten, meist aber in traubenförmigen Haufen. Geissel und Sporen nicht zu beobachten. Leicht mit gebräuchlichen Anilinfarben zu tingieren, auch mit Bismarckbraun. Gram-positiv.

Fakultativ anaerob. Sowohl bei Brut- wie bei Zimmertemperatur gedeihend.

Auf Gelatineplatte: Kleine runde, saftige, etwas glänzende Kolonie von graugelblicher Farbe. Die Kolonie langsam einsinkend und von einem Hof verflüssigter Gelatine umgeben. Nach einer Woche bis gegen 1 mm Durchmesser erreichend.

Gelatinestich: Ein anfangs weisslicher, feinkörniger Faden im Stichkanal, vom 2. bis 3. Tage an von oben nach unten allmählich fortschreitende Verflüssigung der Gelatine. Die Verflüssigungszone konisch, später zylindrisch, Inhalt grauweiss, wolkig getrübt, gelbweisser Klumpen am Boden.

Auf Agarplatte: Nach einem Tage kleine runde, weisslich graue, später bis etwa 3 mm breite, gelblich schmierig glänzende, mässig erhabene Auflagerung.

Agarstich: Im Stichkanal ein graugelblicher, gekörnter Faden. Auf der Oberfläche ein rundlich flacher, mässig breiter, fettglänzender Belag von graugelblicher Farbe.

Auf Kartoffeln: Auf dem Striche beschränkter, leicht erhabener, mattglänzender Belag von orangegelber Farbe.

Milch: Nach etwa einer Woche koaguliert und nach einigen Tagen wieder Verflüssigung.

Bouillon: Gleichmässig getrübt, mässig Bodensatz, nach 4–5 Tagen weissliches Häutchen an der Oberfläche. Indolbildung ganz schwach. H_2S deutlich nachzuweisen.

Peptonwasser: Gleichmässig weisslich getrübt, schwache Indolbildung.

Lackmusmolke: Blau unter Produktion von Alkali.

Schefflers Neutralrotagar: Keine Gasbildung, keine Farbenveränderung.

Auf Glyzerinagar: Wie auf einfachem Agar.

Löfflers Serumagar: Gutgedeihende, graugelbliche Kolonie, nach wenigen Tagen ziemlich stark tingiert.

Auf Beyrings Blutagar: Bei 37°C nach einem Tage dem Striche entlang eine helle Zone in Folge haemolytischer Wirkung.

K) Staphyloc. cereus albus.

Es handelte sich um ein kleines, kugliges unbewegliches Gebilde, welches einzeln dalag oder zu zweien, in unregelmässigen Haufen oder in kurzen Ketten angeordnet war. Geissel und Sporen nicht zu beobachten. Leicht mit gewöhnlichen Anilinfarben zu tingieren. Gram-positiv. Wachstumsbedingungen wie die bei Staphyloc. pyogen. aureus, aber im Gegensatz dazu keine Verflüssigung der Gelatine.

Auf Gelatineplatte: Anfangs weissliches Pünktchen, welches sich nach Wochen zu einer 1–2 mm breiten, rundlichen, weisslich glänzenden Scheibe entwickelte.

Gelatinestich: Im Stichkanal ein grauweisse, aus feinen Körnchen zusammengesetzter Faden. An der Oberfläche eine rundliche, wachstropfenähnliche, glänzende, unregelmässig umrandete Auflage.

Gelatinestrich: Dem Striche entlang ein bandförmig schmaler, mässig erhabener, weisslicher, feucht glänzender Belag mit etwas verdicktem Saume.

Auf Agarplatte: Eine rundliche, 1–2 mm breite, saftig glänzende Auflage. Die Farbe vom Grauweiss allmählich nach wenigen Tagen in Weiss übergehend.

Agarstich: Im Stichkanal ein grauweisser, fein gekörnter Faden. Auf der Oberfläche eine anfangs rundliche, grauweissliche, kleine, nach 5 Tagen bis gegen 6 mm Durchmesser erreichende, ganz weisse und saftig glänzende Auflage mit glattem Rande.

Strichkultur auf schrägem Agar: Anfangs schmale fadenförmige, grauweissliche, nach einer Woche am oberen Teile etwa 3 mm, am unteren Teile etwa doppelt so breite, weissliche und saftig glänzende Auflage mit unregelmässig gewelltem Rande.

Auf Kartoffeln: Nach einem Tage grauweisslicher, schmaler Belag von mässiger Dicke, nach 5 Tagen weiss, saftig glänzend.

Löffler-Serum: Grauweisser, mattglänzender Belag.

Bouillon: Stark getrübt, etwas flockiger Bodensatz, zartes weissliches Häutchen am Glasrande der Oberfläche, welches bei leichter Berührung des Glases zu Boden fällt. Indol- sowie Schwefelwasserstoffbildung negativ.

Peptonwasser: Ziemlich stark getrübt, keine Indolbildung.

Milch: Selbst nach 3 wöchigem Stehen keine Koagulation.

Scheffler's Neutralrotogar: Keine wesentliche Veränderung der Farbe, keine Gasbildung.

Lackmusmolke: Keine wesentliche Veränderung.

L) Diplococcus pneumoniae.

Ovale, an den Enden leicht zugespitzte Diplokokken, manchmal zu 4 bis 6 gliedrigen Ketten verbunden. Den Mäusen intraperitoneal einverleibt Kapselbildung. Keine Geisseln, keine Sporen. Leicht mit gewöhnlichen Anilinfarbstoffen zu färben, nach Gram positiv.

Gedeiht sowohl aërob als auch anaërob, am besten bei 37°C. Bei Zimmertemperatur (20°C) gar kein Wachstum, während bei 42°C noch Wachstum zu erzielen war. Der Mikroorganismus ging in den Kulturen ziemlich rasch ein, sodass in einer 24 stündigen Agarkultur nach 10 Tage langem Stehen im freien Zimmer keine zweite Generation mehr zustande kam. Galle (Rind) gegenüber verhielten sich die Keime wie folgt: Es wurden 2 Oesen einer 24 stündigen Agarkultur auf je 5 ccm Bouillon und Galle überimpft und beide Impfpraeparate in einen Brutofen von 37°C gestellt. Aus beiden Kulturen wurden dann nach 1, 5, 3, 6, 24 uud 48 Stunden usw. je 3 Oesen in verflüssigten Agar eingesät und dieser in Platten gegossen. Es gingen die Kokken aus der Galle nur spärlich u. z. höchstens bis zu 24 Stunden auf, nach 48 Stunden absolut nicht mehr, während sie in den Kontrollen stets mehrere Tage lang ziemlich massenhaft keimten.

Auf Gelatineplatte (20%) bei 24°C: Kleine, rundliche, grauweisslich saftig glänzende, durchscheinende Pünktchen, welche auch nach einer Woche kaum Stecknadelkopfgrösse erreichten.

Gelatinestichkultur: Im Stichkanal ein schwacher, aus ganz feinen, grauweisslichen Kügelchen zusammengesetzter Faden. An der Oberfläche fast kein Wachstum.

Auf Agarplatte: Kleine rundliche, grauweisslich saftig glänzende, durchscheinende Pünktchen.

Agarstichkultur: Längs des Stichkanals ein zarter, grauweisser Faden. An der Oberfläche eine sehr zarte grauweisslich durchscheinende Auflagerung.

Agarstrichkultur: Zarte, grauweisslich mattglänzende Auflage, welche wie aus winzig kleinen Kügelchen zusammengesetzt erschien. Kondenswasser klar, ganz geringer, grauweisslicher Bodensatz.

Bouillon: Ganz fein getrübt, geringer grauweisslicher Bodensatz. Indol negativ.

Milch: Nach 4 Tagen etwas breiig, nach 5 Tagen weich geronnen.

Auf Kartoffeln: Kaum sichtbares Wachstum selbst nach 8-tägigem Stehen.

Strichkultur auf Ascitesagar: Wie Agarkultur, nur etwas üppiger

Lackmusmolke: Nach einer Woche ganz leicht an rotem Farbenton zugenommen.

Schefflers Neutralrotagar: Nach einem Tage im ganzen Bereiche des Nährsubstrates feinste, punktförmige Kolonien, wie eingesät, während an der Oberfläche kein Wachstum stattfand, keine Farbenveränderung. Nach 4 Tagen schien an der etwa oberen Hälfte der rote Farbenton zugenommen zu haben.

Virulenzbestimmung einzelner Bakterienarten.

Zwecks der Prüfung der Virulenz wurden stets 0,1–0,3 ccm einer 24 stündigen Bouillonkultur der verschiedenen Bakterienstämme den Mäusen intraperitoneal einverleibt. Die Ergebnisse sind hier tabellarisch zusammengestellt

Tab.

Fall.	Art d. Bakter.	Gew. d. Mäuse in g.	Menge d. Einspr. in ccm.	Zeit v. d. Impf. an bis z Exit. in St.	Bemerk.
2	Typhus- ähnl. Bazil.	10,5 10,5 11,0	0,1 0,2 0,3	27 1/3 15 3/4 14 1/2	
	B. coli anindol.	10,5 11,5 11,5	0,1 0,2 0,3	∞ 32 1/2 30 3/4	
3	Bact. coli comm. Staph. pyog. aur.	11 11 11 11 11 11	0,1 0,2 0,3 0,1 0,2 0,3	∞ 32 1/3 29 ∞ ∞ ∞	

Fall.	Art d. Bakter.	Gew. d. Mäuse in g.	Menge d. Einspr. in ccm.	Zeit v. d. Impf. an bis z Exit. in St.	Bemerk.
4	Bact. lac. aerog.	11,5 11,5 11,5	0,1 0,2 0,3	10 1/3 10 7 1/2	
8	Bact. coli comm.	10,5 11 10,5	0,1 0,2 0,3	∞ ∞ 34	
9	Bact. lac. aerog.	9 10 10	0,1 0,2 0,3	∞ 10 17 1/2	
10	Bac. prot. vulg.	10 10 10	0,1 0,2 0,3	∞ 37 40	
12	Bact. coli comm.	10 11 11	0,1 0,2 0,3	∞ 33 25	
14	Staph. cereus alb.	10 10 10	0,1 0,2 0,3	∞ ∞ ∞	
20	Bact. lact. aerog.	11 11 11	0,1 0,2 0,3	38 14 17	
21	Bact. coli comm.	10,5 11 11	0,1 0,2 0,3	29 16 23	
24	Bact. coli comm.	11,5 12 12	0,1 0,2 0,3	∞ 43 32	
27	Staph. pyog. aur.	12 12 12	0,1 0,2 0,3	∞ ∞ 72 1/3	
32	Bac. prot. vulg.	11,5 12 12	0,1 0,2 0,3	∞ ∞ 63 1/4	

Fall.	Aat d. Bakter.	Gew. d. Mäuse in g	Menge d. Einspr. in ccm.	Zeit v. d. Impf. an bis z Exit. in St.	Bemerk.
34	Bact. coli comm.	11 11 10,5	0,1 0,2 0,3	28 19 13	
37	Diploc. pneum.	11 11 10.5	0,1 0,2 0,3	∞ ∞ ∞	48 stündig. Bouillon-Kultur.
38	Bac. paratyph. B	11 11 11	0,1 0,2 0,3	31 27 23	
44	Bac. typhi abd.	11,5 11,5 11,5	0,1 0,2 0,3	19 30 18	

Kasuistik.

1. K. Takegawa, 32 jähr. Mann. Aufgen. am 9. 9. 1916. Diagnose: Cholecystitis chron. sine concr. mit pericholezystitischen Verwachsungen. Anamnese: Seit 4 Jahren mehrmals heftige Schmerzen im r. Hypochondr u. Ikterus. Jetzt noch leicht ikterisch.

Operation am 13. 9. 1916. Die Gallenblase mässig gefüllt, Wandung mässig stark verdickt und mit Leber, Netz, Duodenum u. Colon transversum vielfach fibrinös verwachsen. D. choled. etwas dilatiert. Nirgends Konkremente nachzuweisen. Punktion der Gallenblase. Cholecystolyse, Tamponade.

Gallenblaseninhalt: Die Gallenmenge ca 10 ccm, leicht getrübt u. konzentriert, bräunlich-grün, leicht alkalisch. Ausstrich: Zahlreiche kurze, plumpe Stäbchen, hie u. da lange fadenförmige Bakterien. Gram-negativ. Kultur: B. coli comm.

2. K. Kadimoto, 42 jähr. Frau. Aufgen. am 24. 8. 1916. Diagnose: Verschlussstein im D. cysticus. Anamnese: Seit etwa 20 Jahren jährlich einigemal heftige Schmerzen im r. Hypochodr. Fieber u. Ikterus angeblich nie aufgetreten. Jetzt ikterisch, rechte Hypochondr. deutlich resistent.

Operation am 15. 9. 1916. Leber, Netz u. Magen mit dem Peritoneum parietale verwachsen. Erst nach Ablösung der Verwachsungen kam die schwielig entartete, stark geschrumpfte Gallenblase zum Vorschein. Dieselbe war sogar an einer Stelle mit dem Duodenum innig verwachsen. Im D. cystic. war ein zeigefingerspitzgrosser Stein eingeklemmt.

Gallenblaseninhalt: In der Gallenblase befand sich keine gallige Flüssigkeit, sondern nur eine geringe, schwärzliche geronnene Masse. Ausstrich: Kurze, plumpe u. mittellange, schlanke, an beiden Enden abgerundete, Gram-negative Stäbchen in spärlicher Anzahl. Kultur: Bact. coli anindolic. u. ein dem Typhusbazillus sehr ähnlicher Bazillus.

3. K. Miyasawa 40 jähr. Frau. Aufgen. am 7. 9. 1916. Diagnose: Blasen- u. Choledochusstein. Anamnese: Vor 12 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondr. mit

Fieber. Vor 2 Jahren heftige Schmerzen im Epigastrium. Seitdem über 16 mal ähnlicher Anfall. Jetzt leicht ikterisch.

Operation am 18. 9. 1916. Gallenblase in Folge der narbigen Schrumpfung u. Verwachsung gar nicht zu sehen. Nach mühevoller Ablösung der Verwachsung kam die stark geschrumpfte, daumenspitzgrosse Gallenblase zum Vorschein. Cholecystoektomie. D. choled. enorm dilatiert, sklerosiert, enthält 3 Konkremente.

Gallenblaseninhalt: Ganz geringe, leicht alkalische gallige Flüssigkeit u. ein etwa sperlingseigrosser Stein in der Gallenblase. Ausstrich: Neben kurzen, plumpen Stäbchen Staphylokokkenformen. Kultur: Bact. coli comm. u. Staphyloc. pyog. aur.

4. M. Higashi, 56 jähr. Mann. Aufgen. am 5. 9. 1916. Diagnose: Zystikusstein mit pericholezystitischer Verwachsung. Anamnese: Seit 10 Jahren jährlich einigemal heftige Epigastrialschmerzen. Vor 1 1/2 Jahren heftige Kolikschmerzen im r. Hypochond. mit hohem Fieber. Seitdem mehrmals ähnlicher Anfall. Jetzt Gallenblasengegend stark angeschwollen, druckempfindlich.

Operation am 20. 9. 1916. Im Operationsbereiche das Peritoneum parietale mit den inneren Organen verwachsen. Nach ausgedehnter Ablösung der Verwachsung trat die ptotische Leber zu Tage. Gallenblase in der starken Verwachsung eingebettet, schwielig entartet, daumenspitzgross geschrumpft u. an der Leberfläche durchgebrochen, wo sich ein alter Abszess vorfand. D. cysticus stark dilatiert, ein Stein eingeklemmt u. mit D. hepaticus u. choledochus innig verwachsen. Cholezystoektomie, Hepatikotomie u. Hepatikusdrainage.

Gallenblaseninhalt: In der Gallenblase befand sich keine gallige Flüssigkeit, sondern nur eine kleine eitrig-schleimige Masse. Ausstrich: Spärlich kurze, an Enden abgerundete Stäbchen. Kultur: Bact. coli comm. u. Bact. lactis aerogenes.

5. S. Nishimura. 26 jähr. Mann. Aufgen. am 21. 9. 1916. Diagnose: Cholecystitis chron. sine concremento. Anamnese: Vor 2 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondr. mit hohem Fieber u. Ikterus. Seitdem 2 mal ähnlicher Anfall. Letzter Anfall vor 3 Wochen.

Operation am 29. 9. 1916. Leber mässig ptotisch. Gallenblase stark geschrumpft stark geschrumpft und durch starke Netzverwachsung vollkommen unsichtbar. Nach Praeparierung der Verwachsungen kam eine narbig stark geschrumpfte, daumenspitzgrosse Gallenblase zum Vorschein. Sie war mit dem Leberbett stark narbig verwachsen. Nirgends Konkremente. Cholezystoektomie. In den D. choled. eine Uterussonde gut einführbar, dagegen in den Hepatic. nicht. Dies deutet darauf hin, dass hier die Verengerung des Lumens durch narbige Schrumpfung resp. Abknickung, in Folge von abgeleiteter Entzündung der Gallenblase hervorgerufen wurde.

Gallenblaseninhalt: Es handelte sich um keine gallige Masse, sondern nur um eine geringfügige serose Flüssigkeit. Ausstrich: Gar keine Mikroorganismen aufzufinden. Kultur: Aerobe sowie anaerobe blieben ganz steril.

6. R. Ono, 57 jähr. Mann. Aufgen. an 29. 9. 1916. Diagnose: Cholecystitis chron. sine cokrem. Anamnese: Im 16. Lebensjahre Pneumonie. Seit etwa 15 Jahren jährlich 3–4 mal heftige Schmerzen im Epigastrium, oft mit Frösteln u. Fieber. In den letzten 2 Monaten 3mal ähnlicher Anfall mit Fieber u. Ikterus. Jetzt Gallenblasengegend etwas resistent. Operation: Am 2. 10. 1916 Laparotomie. Mässige pericholezystitische Verwachsung. Gallenblase mässig verdickt u. dilatiert. Nirgends Konkremente. Punktion der Gallenblase. Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Galle bräunlich-gelb, etwas dünn, trüb, leicht alkalisch, 50 ccm. Ausstrich: Zahlreiche kurze, plumpe, stäbchenförmige Bazillen mit abgerundeten Enden. vereinzelt lange Stäbchen u. Fäden; Gram-negativ. Kultur: Bact. coli commune.

7. H. Ueda, 35 jähr. Frau. Aufgen, am 19. 8. 1916. Diagnose: Choledochus- u. Gallenblasenstein, Empyem der Gallenblase. Anamn.: Vor 2 Jahren heftige Schmorzen im r. Hypochondrium mit hohem Fieber. Seit einem Jahre mehrmals ähnlicher Anfall mit Ikterus. Vor 2 Wochen letzter Anfall.

Operation: Am 6. 10. 1916 Laparotomie Gallenblase stark geschrumpft, etwa daumenspitzgross, mit Leber u. Netz stark narbig verwachsen. Nach sorgfältiger Ablösung der Verwachsung fanden wir am Leberbette einen veralteten Abszess, wo ein Gallenstein nach Perforation durchgewandert war. Cholezystoektomie, Choledochotomie u. Hepatikusdrainage.

Gallenblaseninhalt: In der Blase eine geringe schmutzige, eitrige Masse u. 5 erbsen- bis bohnengrosse Steine. Ausstrich: Keine Mikroorganismen nachzuweisen. Kultur: Sterii.

8. S. Tsuruda, 61 jähr. Frau. Aufgen. am 26. 9. 1916. Diagn.: Eingeklemmter Stein in der Papilla Vateri u. Cholecystitis chronica. Anamn.: Seit 1 1/6 Jahren ab u. zu Uebelkeit, Erbrechen u. Vollgefühl in der Magengegend. Vor 3 Monaten heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Frösteln. Seitdem mehrmals ähnlicher Anfall. Letzter Anfall vor einem Monat, seitdem ikterisch.

Operation am 20. 10. 1916. Leber ptotisch. Gallenblase enorm dilatiert, mit Galle gefüllt; Wandung verdickt. D. hepaticus u. choledochus dementsprechend dilatiert. Nirgends Verwachsung. Im retroduodenalen Teile des D. choledochus, nämlich im Diverticulum Vateri war ein etwa haselnussgrosser Stein eingeklemmt. Punktion der Gallenblase. Cholezystoektomie, Choledochotomie. Nach der Spaltung des D. choledochus wurden dem Zystikusstumpfe reichlich Galle u. zerbrochene Steinstückchen entnommen.

Gallenblaseninhalt: 290 ccm gelblich-grüne, stark getrübte, übelriechende, leicht alkalische Galle, welche von reichlichen bräunlichen Partikelchen u. geronnenen schleimigen u. flockigen Massen durchsetzt war. Ausstrich: 1.) Kurze, plumpe, an beiden Enden abgerundete Stäbchen. 2.) Ebensolche aber etwa 2-3 mal so grosse Stäbchen wie die vorigen. 3.) Kurze u. lange, dicke, an den Enden abgerundete Stäbchen u. Fäden, wovon die kürzeren Polfärbung zeigten, und die längeren zahlreiche ungefärbte Flecke, Lücken oder runde Zonen im Leibe aufwiesen. 4.) Ganz vereinzelt kleine, kuglige, in langen Ketten angeordnete, streptokokkenähnliche Formen. Alle erwähnten Formen erwiesen sich nach Gram negativ. Ausser Form 4 waren alle andern in kolossaler Menge vorhanden. Kultur: Bact. coli comm. u. Bact. coli anindolic.

9. S. Kiogoku, 40 jähr. Frau. Aufgen. am 21. 10. 1916. Diagnose: Duodenum mobile mit Gallenblaseninfektion. Anamnese: Seit 25 Jahren jährlich mehrmals heftige Schmerzen im r. Hypochondrium, oft mit Fieber, Ikterus u. Erbrechen.

Operation am 8. 9. 1916. Der horizontale Ast des Duodenums stark beweglich, sodass er sich 7,8 cm lang aus der Bauchhöle abheben lässt. Die Gallenblase u. die sonstigen Gallenwege äusserlich unverändert, nirgends Verwachsung. Duodenopexie u. Punktion der Gallenblase.

Gallenblaseninhalt: Eine mässige Menge grünlich-gelber zähschleimiger, leicht trüber u. alkalischer Galle. Ausstrich: Zahlreiche kurze, plumpe, an beiden Enden abgerundete stäbchenförmige Bazillen. Kultur: Bact. lactis aerogenes.

10. K. Tomobana, 27 jähr. Mann. Aufgen. am 26. 10. 1916. Diagnose: Cholecystitis chron. u. Pankreatitis chron. Anamn.: Vor 5 Jahren etwa 3 Monate lang Ikterus catarrhalis. Ein halbes Jahr danach wieder monatelang dauernder Ikterus mit zeitweiligem Fieber. Vor 3 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Frösteln u. Fieber.

Seitdem mehrmals ähnlicher Anfall. Jetzt das r. Hypochondrium etwas resistent u. druckempfindlich.

Operation am 8. 11. 1916. Gallenblase stark geschrumpft; Wandung schwielig verdickt u. mit der Leber stark narbig verwachsen. An D. hepaticus u. choledochus nichts Besonderes, dagegen Pankreaskopf enorm verhärtet. Nirgends Konkremente. Cholezystoektomie. Gallenblaseninhalt: Wenig grünlich-gelbe Galle. Ausstrich: Keine Mikroorganismen nachzuweisen. Kultur: Bac. proteus vulgaris und Bac. pyocyaneus.

11. T. Yamabe, 25 jähr. Frau. Aufgen. am 14. 11. 1916. Diagnose: Phlegmonöse Cholezystitis, Choledochusstein u. chron., Pankreatitis. Anamnese: Seit 10 Jahren jedes Jahr einigemal heftige Schmerzen im Epigastrium mit Frösteln u. Fieber. Seit einem Jahre fast in je 2 Monaten ähnlicher Anfall. Letzter Anfall vor etwa 1 Monat, damals Ikterus.

Operation: Am 25. 18. 1916 Laparotomie. Leber ziemlich ptotisch. Gallenblase enorm dilatiert, Wandung verdickt u. durch fibrinöse Strängen mit Vorderbauchwand, Netz u. Duodenum verwachsen. An der hinteren Fläche der Gallenblase befanden sich mehrere reiskorh- bis erbsengrosse gelbliche Flecke, welche wohl als nekrotische Herde nach abgelaufener phlegmonöser Cholezystitis aufzufassen sind. D. choled, enorm erweitert u. völlig mit Steinen gefüllt. Cholezystoektomie, choledochotomie, Extraktion der Steine.

Gallenblaseninhalt: 85 ccm grühliche, stark getrübte, mit reichlichen, gelblichen, schleimig geronnenen Massen versetzte, leicht alkalische Galle. Ausstrich: Kurze, fast ovale u. lange Stäbchen u. Fäden mit abgerundeten Enden. Kultur: Bact. coli comm. u. Bact. lactis aerogenes.

12. G. Yamasaki, 27 jähr. Mann. Aufgen. am 25. 11. 1916. Diagnose: Cholecystitis chron. sine concrem. Anamnese: Vor 3 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium, welche nach 3 Wochen völlig verschwanden. Vor einem halben Jahre heftige Epigastrialschmerzen mit Ikterus. Seitdem bis vor 2 Wochen etwa 40mal ähnlicher Anfall mit Fieber.

Operation am 2. 12. 1916. Leber normal. Gallenblase enorm schwielig verkickt, verkleinert, mit frischen u. alten Verwachsungen umgeben u. mit dem Leberbett innig verwachsen. D. cystic. erweitert. u. narbig verdickt. Nirgends Konkremente. Cholezystoektomie, Choledochotomie u. Hepatikusdrainage.

Gallenblaseninhalt: Ganz wenig bräunlich-grünliche, trübe Galle von leicht alkalischer Reaktion. Ausstrich: Keine Mikroorganismen nachzuweisen. Kultur: Bact. coli comm.

13. S. Momota, 40 jähr. Mann. Aufgen. am 28. 11. 1916. Diagnose: Pericholecystitis. Anamnese: Vor 10 Jahren etwa 1 Monat lang Epigastrialschmerzen mit Fieber u. Diarrhoen. 2 Jahre banach heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Fieber. Vor 3 Jahren wieder ähnlicher Anfall. Seit 3 Wochen Frösteln u. Fiebern mit Unterbrechungen von nur wenigen Tagen.

Operation am 4. 12. 1916. Gallenblase enorm dilatiert, mit Galle gefüllt, u. mit Pylorus u. Bauchwand fibrinös verwachsen. Punktion der Gallenblase. Cholecystolyse.

Gallenblaseninhalt: Bräunlich gelbe, mässig getrübte u. von reichlichen bräunlichgelben feinen Partikelchen durchsetzte, schwach alkalische Galle. Ausstrich: Zahlreiche kurze u. lange, an beiden Enden abgerundete, Gram-negative, meist einzeln liegende, doch auch zu zweien oder oft in Ketten angeordnete Stäbchen. Kultur: Bact. coli comm.

14. H. Hamasaki, 31 jähr. Mann. Aufgen. am 12. 12. 1916. Diagnose: Cholecystitis chron. sine concrem. Anamnese: Im 26. Lebensjahre Pleuritis sicca dextra. Seit langem jährlich 2–3 mal heftige Schmerzen im Epigastrium mit Fieber, oft mit Ikterus. Letzter Anfall vor 3 Wochen.

Operation: Am 15. 12. 1916 Laparotomie. Leber in normaler Lage, nichts Abnormes. Gallenblase mässig stark gestaut, Wandung verdickt, sonst im ganzen Gallengangssystem nichts Abnormes zu konstatieren. Punktion der Gallenblase. Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Bräunlich-grüne, trübe Galle mit schmutzigen, fibrinös-schleimigen Massen. Ausstrich: Kurze u. lange an Enden abgerundete, Gram-negative Stäbchen in spärlicher Anzahl. Vereinzelt fast kuglige, Gram-positive Formen, die einzeln dalagen oder in Haufen oder in geraden Ketten angeordnet waren. Kultur: Bact. coli comm. u. Staph. cereus albus.

15. K. Warabino, 33 jähr. Mann. Aufgen. am 16. 1. 1917. Diagnose: Stauungsgallenblase, Choledochus- u. Hepatikusstein. Anamnese: Vor 8 Jahren heftige Epigastrialschmerzen. Seitdem jährlich 2-3 mal ähnlicher Anfall. Seit 1 1/2 Jahren jeden Monats über 10mal ähnlicher Anfall mit Frösteln u. Fieber.

Operation am 24. 1. 1917. Leber steht hoch oben unter d. Zwerchfellkuppe. Gallenblase faustgross, prall mit Galle gefüllt, nirgends Verwachsung. Choledochus u. weit bis zum Hepaticus ist voll von Konkrementen. Punktion der Gallenblase. Cholezyatoektomie, Choledochotomie u. Hepatikusdrainage.

Gallenblaseninhalt: 140 ccm punktierte Galle grünlich dünn, leicht getrübt, leicht alkalisch. Im Lumen der exstirpierten Gallenblase befand sich eine geringe bräunliche, schleimigfibrinöse Masse. Ausstrich: Kurze u. lange, an beiden Enden abgerundete Stäbchen u. Fäden, daneben auch dicke, kürzere u. längere Stäbchen, welchen zahlreiche unfärbbare fleckenförmige Einschlüsse im Leibe zeigten. Kultur: Bact. coli comm.

16. M. Yamamoto, 37 jähr. Mahn. Aufgen. am 18. 1. 1917. Diagnose: Cholecystitis chron. u. Duodenum mobile.* Anamnese: Vor 4 Jahren mitten in der Arbeit heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Fieber. Ein Jahr danach wieder ähnlicher Anfall.

Operation am 26. 1 1917. Gallenblase enorm vergrössert u. gefüllt. Duodenum mobile in leichtem Grade. An Leber, Magen, Darm u. Pankreas nichts Besonderes. Punktion d. Gallenblase. Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Galle über 120 ccm, bräunlich stark getrübt u. stinkend, von reichlichen bräunlichen feinen u. gröberen Partikelchen durchsetzt, fast neutral. Ausstrich: Massenhaft kurze u. lange Stäbchen u. Fäden, welch letztere bald gerade, bald gewunden waren. Daneben Formen, die ungleichmässig färbbare verschiedene Flecke im Körper zeigten. Kultur: Bact. coli comm.

17. M. Morio, 52 jähr. Frau. Aufgen. am 3. 2. 1917. Diagnose: Cholecystitis chron. (Stauungsgallenblase) u. narbige Duodenalstenose. Anamnese: Vor 5 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Frösteln u. Fieber. Seitdem bis vor einem Jahre 2 Anfälle, seit 3 Monaten 2mal ähnlicher Anfall.

Operation am 9. 2. 1917. Gallenblase enorm dilatiert, mässig gefüllt, schlaff herabhängend, Wandung verdickt, grösstenteils schwielig entartet. Nirgends Konkremente u. Verwachsungen. Im Duodenum dicht am Pylorusring befindet sich eine geschrumpfte Partie, wo die Passage des Lumens stark beeinträchtigt ist. G. E. nach v. Hacker, Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Bräunlich gelbe, klare, leicht alkalische Galle. Ausstrich: Keine Mikroorganismen aufzufinden. Kultur: Steril.

18. U. Morimoto, 39 jähr. Mann. Aufgen. am 17. 2. 1917. Diagnose: Choledochus- u. Hepatikusstein. Anamnese: Vor 5 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Fieber. Seitdem monatlich 1-4 mal ähnliche Anfälle, oft mit Ikterus.

Operation am 21. 2. 1917. Leber in normaler Lage, mässig angeschwollen. Gallen-

* Ein neues Krankheitsbild, welches Prof. Miyake im Jahre 1916 beschrieb.

blase enorm vergrössert, prall mit Galle gefüllt, Wandung verdickt. Im D. choledochus u. hepaticus sassen zahlreiche, kleine Steine. Nirgends Verwachsungen: Punktion der Gallenblase. Cholezystoektomie, Choledochotomie, Extraktion der Steine.

Gallenblaseninhalt: 120 ccm gelblich-bräunliche, mässig getrübte, dünne, reichlich von bräunlichen Partikelchen durchsetzte Galle von leicht alkalische Reaktion. Im Lumen d. Blase fand man noch reichlich eine schleimig-fibrinöse, bräunliche Masse u. ein gelblich imbibiertes, verdorbenes Askarisglied. Ausstrich: Zahlreiche Askariseier. Fast ovale, kurze u. lange stäbchenförmige, an beiden Enden abgerundete Bazillen, die einzeln gelegen oder zu zweien, oft 2 bis 4 an den Enden zusammentossend angeordnet waren. Kultur: Bact. coli comm.

19. H. Sato, 29 jähr. Mann. Aufgen. am 20. 2. 1917. Diagnose: Cholecystitis chron. sine conkremento, Pankreatitis interstitialis circumscripta. Anamnese: Vor 5 Monaten heftige Schmerzem im r. Hopochondrium. Seitdem mehrmals ähnlicher Anfall mit Fieber, oft mit Ikterus. Letzter Anfall vor 1 Woche.

Operation am 27. 2. 1917. Gallenblase ziemlich dilatiert, Wandung mässig verdickt. Starke pericholezystitische Verwachsung zwischen Colon transversum. Keine Konkremente im sicht- u. fühlbaren Gallengangssystem. Pankreaskopf taubeneigross, elastisch hart. Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Eine mässige Menge gelblicher, leicht getrübter, zähschleimiger Galle von schwach alkalischer Reaktion. Ausstrich: Spärlich kurze, plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden. Kultur: Bact. coli comm.

20. K. Shijo, 63 jähr. Frau. Aufgen. am 24. 2. 1917. Diagnose: Cholecystitis chron. sine concrem. Anamnse: Im 13. Lebensjahre Dysenterie, im 42. Typhus abdominalis, im 58. Pneumonie. Vor 3 Monaten plötzlich heftige Schmerzen im r. Hypochondrium. Seitdem alle 3 bis 4 Tage ähnlicher Anfall. Bei den letzten Anfällen gesellten sich noch Frösteln, Fiebern u. Ikterus hinzu.

Operation am 7. 3. 1917. Leber mässig ptotisch. Gallenblase stark dilatiert, strotzend mit Galle gefüllt, Wandung ziemlich verdickt, nirgends Verwachsung. Nirgends Konkremente.

Gallenblaseninhalt: Bräunlich-gelbe, trübe, leicht alkalische Galle. Ausstrich: Kurze, plumpe oder lange Stäbchen oder Fäden mit abgerundeten Enden, u. ebensolche mit zahlreichen unfärbbaren Flecken oder Lücken im Leibe oder Polfärbung zeigende oder mehr in der Mitte des Leibes gefärbte Formen. Kultur: Bact. lactis aerogenes, Bact. coli comm. Diese beiden Bakterienarten zeigten in der Kartoffelkultur oder in anaeroben Kulturen die ungewöhnlichen Formen, die im Ausstriche gefunden wurden.

21. K. Mōri, 22 jähr. Mann. Aufgen. am 6. 3. 1917. Diagnose: Cholecystitis chron. sine concrem. Anamnese: Von Kindheit an ab u. zu heftige Schmerzen im Epigastrium. Vor 5 Monaten heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Fieber. Seitdem 3mal ähnlicher Anfall mit hohem Fieber.

Operation am 12. 3. 1917. Gallenblase enorm dilatiert und mit Galle gefüllt, nirgends Verwachsungen, nirgends Konkremente. Punktion d. Gallenblase. Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Galle 80 ccm, grünlich stark getrübt, enthält reichlich bräunliche Partikelchen u. eine wolkige Masse, schwach alkalisch. Ausstrich: Kurze u. lange Stäbchen u. Fäden, einzeln oder zu Ketten von 2 bis 4. Die längeren Stäbchen sind meist stumpfwinklig aneinandergereiht. Kultur: Bact. coli comm.

22. S. Nagao, 43 jähr. Frau. Aufgen. am 27. 3. 1917. Diagnose: Cholecystitis chron. sine concremento, narbige Schrumpfung der Gallenblase. Anamnese: Vor 8

Jahren heftige Kolikschmerzen im r. Hypochondrium mit Fieber u. Ikterus. Seitdem jährlich 2- bis 3mal ähnlicher Anfall.

Operation am 13. April. Gallenblase stark geschrumpft u. durch narbige Stränge zwischen Leber u. Kolon versteckt. Erst nach dem Lösen der Verwachsungen kam die stark narbig geschrumpfte, daumenspitzgrosse Gallenblase zum Vorschein. Wandung stark verdickt. Nirgends Konkremente. Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Eine geringe bräunlich-gelbe, äusserst zähschleimige, leicht getrübte Flüssigkeit. Ausstrich: Keine Mikroorganismen aufzufinden. Kultur: Steril.

23. K. Akabata, 31 jähr. Mann. Aufgen. am 13. 4. 1917. Diagnose: Gallenblasen-, Choledochus- u. Hepatikusstein. Anamnese: Vor 4 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Frösteln u. hohem Fieber u. Ikterus. Vor einem Jahre u. vor 4 Monaten wieder ähnlicher Anfall.

Operation am 18. 4. 1917. Gallenblase enorm dilatiert, Wandung verdickt u. prall mit Galle gefüllt. Nirgends Verwachsung. D. choledochus u. hepaticus enorm dilatiert u. voll von Konkrementen. Punktion der Gallenblase. Cholezystoektomie, Choledochotomie, Steinextraktion. Nach Entfernung der Steine aus dem Choledochus u. Hepatikus kam noch aus der Tiefe eine breiige, dick, mit Konkrementpartikelchen vermengte Masse zum Vorschein. In einem Steine war ein mazeriertes, schwärzlichblau verfärbtes, altes Askarisglied als Kern eingeschlossen.

Gallenblaseninhalt: Galle 75 ccm, grünlich stark getrübt u. stark stinkend, von reichlichen bräunlichen, sandigen Partikelchen durchsetzt, fast neutral gegen Lackmuspapier. In der Blase sassen ausserdem noch zahlreiche sandige bis erbsengrosse, schwarze Konkremente. Ausstrich: Ovale oder kurze u. lange stäbchenförmige Bakt. Aesserst lange, fadenförmige Bakt. Zarte, kuglige, kokkenartige Formen, welche meist in langen Ketten oft zu zweien oder in unregelmässigen Haufen vereinigt waren. Alle erwähnten Formen Gram negativ. Kultur: Bac. proteus vulg. u. Bact. cavicida u. Bact. coli comm. Die Colibazillen zeigten sich in den anaeroben Kulturen vorwiegend Kokkenformen u. z. streptokokken- oder diplokokkenartige Formen, in den aeroben Kulturen auf Agar vorwiegend verschiedenlange Stäbchenformen. Die anderen beiden Mikroorganismen stellten hier niemals Kokkenformen dar.

24. H. Shimbo, 60 jähr. Frau. Aufgen. am 12. 4. 1917. Diagnose: Gallenblasen- u. Choledochusstein. Anamnese: Vor 6 Jahren nach körperlichen Ueberanstrengungen heftige Schmerzen im Epigastrium. Vor einem halben Jahre wieder heftiger Anfall mit hohem Fieber u. Ikterus. Im letzten Monat 2mal Anfall.

Operation am 25. 4. 1917. Gallenblase kleinfidgerdick, narbig geschrumpft, gar keine gallige Flüssigkeit im Lumen. D. choledochus enorm erweitert, enthielt einen wallnussgrossen Stein im Lumen. Cholezystoektomie, Hepatikusdrainage.

Gallenblaseninhalt: Im Fundusteil ein etwa sperlingseigrosser Stein eingeschlossen, sonst im Lumen keine besondere Masse. Ausstrich: Keine Mikroorganismen im Blaseninhalt. Im Choledochusstein kurze, plumpe, an beiden Enden abgerundete Stäbchen. Kultur: Aus Blaseninhalt steril. Aus Choledochusstein Bact. lactis aerogenes.

25. N. Yano, 54 jähr. Frau. Aufgen. am 5. 4. 1917. Diagnose: Choledochusstein. Anamnese: Seit dem 20. Lebensjahre ab u. zu leichte Magenschmerzen. Vor 4 Monaten heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Fieber u. Ikterus. Seitdem 2mal ähnlicher Anfall.

Operation am 2. 5. 1917. Gallenblase schlaff gefüllt u. dilatiert; Wandung leicht verdickt. Im D. choled. ein wallnussgrosser Stein. Nirgends Verwachsung. Cholezystoektomie, Choledochotomie u. Hepatikusdrainage.

Gallenblaseninhalt: 45 ccm grünlich dünner, stark flockig getrübter, leicht alkalischer Galle. Ausstrich: Zahlreich kurze, plumpe, sowie lange Stäbchen u. Fäden. In spärlicher Anzahl diplokokkenartige Gram-negative Formen. Kultur: Bact. coli commune. (In den anaeroben Kulturen waren alle erwähnte Formen nachzuweisen).

26. U. Matsubayashi, 33 jährige Frau. Aufgen. am 11. 4. 1917. Diagnose: Cholecystitis chron. sine concrem. Anamnese: Vor 16 Jahren Typhus abdominalis. Seitdem häufig leichte Magen- u. Darmbeschwerden. Vor 3 Jahren mehrmals heftige Schmerzen im Epigastrium. Anfang letzten Jahres wieder ähnlicher Anfall. Seit einem halben Jahre 4mal ähnlicher Anfall. Niemals Ikterus, Fieber. Jetzt r. Hypochondr. etwas resistent u. druckempfindlich.

Operation am 11. 5. 1917. Leber mässig ptotisch, in der Umgebung der Gallenblase enorm sklerotisch. Die Gallenblase durch alte, feste, fibrinöse Stränge mit Leber u. Colon transversum verwachsen. Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Eine mässige Menge bräunlich-grüner, fast klarer Galle, welche sich mikroskopisch sowie kulturell als ganz steril erwies.

27. M. Hagiwara, 32 jähr. Frau. Aufgen. am 8. 3. 1917. Diagnose: Choledochusstein. Anamnese: Von Kindheit an häufig Magenbeschwerden. Vor einem Jahre heftige Schmerzen im r. Hypochondrium. Seitdem mehrmals ähnlicher Anfall mit Ikterus.

Operation am 16. 5. 1917. Leber stark ptotisch. Gallenblase enorm dilatiert u. sklerotisch, überall mit dem Netz verwachsen. Nach Ablösung der Verwachsung wurde die strotzend gefüllte Gallenblase punktiert. D. choledochus enorm dilatiert mit eingeklemmtem Stein. Cholezystoektomie, Choledochotomie u. Hepatikusdrainage. Nach Extraktion des Steins kam eine bräunlich-gelbe, rahmartige Masse aus dem Choledochus zum Vorschein.

Gallenblaseninhalt: 175 ccm grüne, stark getrübte, stinkende Galle von leicht alkalischer Reaktion. Ausstrich: Kurze, dick, an beiden Enden abgerunhete stäbchenförmige Bakterien in ungebeuerer Anzahl. Hie u. da fast isodiametrische, mittelgrosse, zu Ketten von 20 bis 30 angeordnete Gram negative Formen u. daneben kleine, kuglige, in kleinen Haufen gruppierte, Gram-positive Formen in ganz vereinzeltor Anzahl. Kultur: Staphylococcus pyogen. aureus u. Bac. acidi lactici.

28. T. Aramaki, 35 jähr. Mann. Aufgen. am 31. 5. 1917. Diagnose: Gallenblasen-, Choledochus- u. Zystikusstein. Anamnese: Vor 3 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Frösteln u. hohem Fieber. Vor 4 Monaten leichter Anfall. Seitdem mehrmals heftige Anfälle.

Operation am 6. 6. 1917. Gallenblase verdickt, enorm vergrössert, mit Galle gefüllt. Im D. choledochus, u. z. im retroduodenalen Teile, ein Riesenstein eingeklemmt. Punktion der Gallenblase. Cholezystoektomie. D. cysticus von einem Stein verstopft. Extraktion des Riesensteins aus dem Zystikusstumpf. Hepatikusdrainage.

Gallenblaseninhalt: 60 ccm grünliche, dünne, stark getrübte, von reichlichen grünlich-schwärzlichen, feinen Partikelchen durchsetzte, stark übelriechende Galle von leicht alkalischer Reaktion. In der Blase sassen 9 kleine, schwarze Konkremente. Ausstrich: Kurze, plumpe, an beiden Enden abgerundete Stäbchen u. lange gerade oder etwas gewundene Fäden. Kultur: Bact. coli commune.

29. H. Nagano, 46 jähr. Mann. Aufgen. am 2. 6. 1917. Diagnose: Gallenblasenstein. Anamnese: Vor 2 1/2 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondr. mit hohem Fieber u. Ikterus. Etwa 1 1/2 Jahre danach wieder ähnlicher Anfall. Seit einem Jahre 4 Anfälle von wechselnder Stärke u. oft mit Ikterus.

Operation am 8. 4. 1917. Leber ziemlich ptotisch. Gallenblase überall mit dem

Netz umwachsen u. nicht zu sehen. Erst nach Ablösung der Verwachsung kam die Gallenblase zum Vorschein. Diese war stark verdickt, überall durch alte Narbenstränge adhaeriert u. stark mit dem Leberbett verwachsen. Cholezystoektomie, Tamponade.

Gallenblaseninhalt: Eine mässige Menge bräunlich-gelber, leicht getrübter und mit reichlichen bräunlichen, schleimigfibrinösen Massen vermengter Galle. In der Gallenblase befanden sich noch 2 erbsengrosse, schwarze Steine. Ausstrich: Spärlich kurze Stäbchen u. zahlreiche lange Stäbchen u. Fäden. Kultur: Bact. coli commune.

30. M. Sugimoto, 37 jähr. Mann. Aufgen. am 25. 5. 1917. Diagnose: Choledochusstein im pankreatischen Teile. Anamnese: Vor 1 1/4 Jahren plötzlich heftige Schwmerzen im r. Hypochondr. mit Ikterus. Vor einem Jahre wieder ähnlicher Anfall mit hohem Fieber. Darauf mehrmals ähnlicher Anfall.

Operation am 29. 5. 1917. Gallenblase enorm vergrössert, überall mit dem Netz verwachsen. Sämtliche Gallenwege u. Gallenblase frei von Konkrementen. Pankreaskopf ziemlich vergrössert u. verhärtet. D. choled. enorm dilatiert u. ganz mit Galle gefüllt. Es war also eine Stenose des Choledochus im pankreatischen Teile höchst wahrscheinlich. Punktion d. Gallenblase. Cholecystoduodenostomie.

Gallenblaseninhalt: Galle 110 ccm, bräunlich-grün, stark getrübt, von reichlichen flockig-schwärzlichen Massen durchsetzt. Ausstrich: Zahlreiche kurze u. lange, an beidem Enden abgerundete Stäbchen u. Fäden. Hie u. da lange Stäbchen u. Fäden, welche zahlreiche unfärbbare Einschlüsse im Leibe zeigten. Kultur: Bact. coli commune.

31. S. Fudii, 33 jähr. Mann. Aufgen. am 16. 6. 1917. Diagnose: Cholecystitis chron. sine concrem. Anammese: Vor 1 1/2 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Frösteln. Vor 6 Monaten ähnlicher Anfall mit Fieber u. Ikterus. Vor 3 Monaten 3 Anfälle.

Operation am 25. 6. 1917. Leber u. Gallenblase durch starke Narbenstränge mit der vorderen Bauchwand u. dem Netz verwachsen, sodass die Gallenblase gar nicht zu sehen war. Erst nach dem Lösen der Verwachsung kam die narbig veränderte Gallenblase zum Vorschein, welche mit dem Leberbett innig verwachsen war. D. choled. u. hepaticus u. Duodenum miteinander verwachsen. Nirgends Konkremente. Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Bräunlich-grüne, zähschleimige Galle, leicht trüb u. alkalisch. Ausstrich: Kurze Stäbchen in spärlicher Anzahl. Kultur: Bact. coli commune.

32. D. Horiuchi, 32 jähr. Mann. Aufgen. am 28. 6. 1617. Diagnose: Gallenblasen-, Choledochus- u. Hepatikusstein mit eingewanderten Askariden im Choledochus u. Hepatikus. Anamnese: Vor 1 1/4 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondr. mit Frösteln u. hohem Fieber. Vor einem halben Jahre wieder ähnlicher Anfall. Seitdem 5 heftige Anfälle.

Operation am 4. 7. 1917. Leber leicht ptotisch. Gallenblase enorm erweitert u. beinahe faustgross. Wandung verdickt, mässig pericholezystitische Verwachsung. Im D. choled. u. hepaticus Riesensteine nachzuweisen. Punktion der Gallenblase, Cholezystoektomie. Mehrere Steine u. mazerierte Askariden aus dem Choledochus u. Hepatikus extrahiert. Die Galle, welche aus dem Choledochns herausfloss, war schleimig-eitrig u. übelriechend.

Gallenblaseninhalt: 80 ccm bräunlich-grüne, dünne, stark getrübte Galle mit reichlichen feinen bräunlichen Partikelchen. Ausstrich: Reichlich kurze u. lange, an beiden Enden abgerundete Stäbchen u. Fäden. Die kurzen Formen lagen einzeln da oder waren zu zweien oder zu verschiedenlangen Ketten angeordnet. Neben den genannten Formen befanden sich noch fast isodiametrische, mässig grosse u. kleine, kuglige, kokkenartige Formen vor, welche in längeren Ketten oder in rundlichen, etwas konzentrischen Haufen

angeordnet waren. Alle diese erwähnten Formen erwiesen sich als Gram-negativ. Kultur: Bact. coli comm. Bac. proteus vulgaris (in den Agarkulturen stellte der Bazillus die verschiedensten Formen, wie oben erwähnt dar, u. in den anaëroben Kulturen vorwiegend kleine kuglige kokkenformen, welche einzeln dalagen oder zu zweien oder zu kurzen Ketten von 4–7 aneinandergereiht waren.

33. N. Yamashita, 37 jähr. Frau. Aufgen. am 23. 8. 1917. Diagnose: Gallenblasenstein. Anamnese: Seit etwa 16 Jahren jährlich einigemal heftige Schmerzen im r. Hypochondr. mit hohem Fieber. Letzter Anfall vor 3 Wochen.

Operation am 17. 9. 1917. Gallenblase ziemlich stark geschrumpft, etwa doppelt so dick wie ein Daumen. Die Gallenblase mit Leber, Pylorus u. Duodenum stark fibrös verwachsen. Wandung stark verdickt, an der Oberflache höckerig, von geschwulstartiger Konsistenz. Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Teils gräuliche, teils dunkelrötliche, schmutzige, schleimig-eitrige Masse u. ein etwa bohnengrosser Stein. Ausstrich: Zahlreiche Eiterkörperchen, spärlich kurze, stäbchenförmige Bakterien. Kultur: Bact. coli commune.

34. K. Kondo, 30 jähr. Mann. Aufgen. am 30. 8. 1917. Diagnose: Choledochusstein. Anamnese: Vor etwa 10 Jahren 2mal heftige Schmerzen in der Epigastrialgegend, danach Ikterus. Vor 4 Monaten wieder ähnlicher Anfall.

Operation am 17. 9. 1917. Gallenblase mässig gefüllt, nur leicht verdickt. Nirgends Verwachsungen. D. choledochus enorm dilatiert, enthält einen mässig grossen Stein. Cholezystoektomie, Choledochtomie, Steinextraktion u. Hepatikusdrainage.

Gallenblaseninhalt: Bräunlich-gelbe, leicht getrübte Galle von leicht alkalischer Reaktion. Ausstrich: Spärlich kurze u. dick, an beiden Enden abgerundete, stäbchenförmige Bakterien. Kultur: Bact. coli comm.

35. J. Okada, 50 jähr. Mann. Aufgen. am 11. 9. 1917. Diagnose: Gallenblasenstein. Anamnese: Vor 6 u. 3 Jahren etwa eine Woche lang Magen-Darmkatarrh nach einem Diätfehler. Vor 3 Monaten dumpfe Schmerzen u. Vollgefühl im Epigastrium, besonders nach den Mahlzeiten. Seit einem Monat fast dauernd dumpfe Schmerzen im Epigastrium u. 2mal vorübergehenden leichten Ikterus ohne Fieber.

Operation am 26. 9. 1917. Gallenblase dilatiert, schlaff mit Galle gefüllt, Wandung verdickt. An der Uebergangsstelle zum D. cysticus befand sich eine narbige Verwachsung, sonst frei von Verwachsung u. Konkrement.

36. K. Imanaga, 26 jähr. Mann. Aufgen. am 31. 5. 1917. Diagnose: Cholecystitis chron. sine concrem. Anamnese: Seit 13 Jahren jährlich einigemal heftige Schmerzen im Epigastrium. Vor 3 Wochen heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Frösteln u. Fieber, im Anschluss daran Ikterus.

Operation am 15. 8. 1917. Das Netz mit der vorderen Bauchwand u. der Gallenblase verwachsen. Gallenblase riesig gross, wie ein Luftballon dem r. Leberrand entlang an d. hinteren Bauchwand fixiert. Punktion d. Gallenblase. Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Galle 52 ccm, grünlich, sehr dünn, fast klar u. leicht alkalisch. Ausstrich: Ovale oder kurze, plumpe, an beiden Enden abgerundete Stäbchen in spärlicher Anzahl. Kultur: Bact. coli commune.

37. K, Mizokuchi, 41 jähr. Mann. Aufgen. am 4. 9. 1917. Diagnose: Gallenblasen- u. Zystikusstein. Anamnese: Vor 10 Jahren Pleuritis exsudativa dextra. Im Anschluss daran Typhus abdominalis. Seit 3 Jahren jährlich einigemal heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Ikterus. Seitdem fast monatlich mehrmals Anfall von wechselnder Stärke, oft mit Fieber u. Ikterus.

Operation am 5. 9 1917. Leber mässig ptotisch. Gallenblase schlaff gefüllt;

Wandung stark verdickt, nirgends Verwachsung. D. choledochus etwas dilatiert u. mit Galle gefüllt. Im D. cysticus befand sich ein kleiner Stein, der nach der Gallenblase ausgedrückt wurde. Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Eine mässige Menge bräunlich grüner Galle, fast klar, zähschleimig, leicht alkalisch. Ausstrich: Keine Mikroorganismen aufzufinden. Kultur: Diplococcus pneumon.

38. T. Sano, 39 jähr. Frau. Aufgen. am 1. 11. 1917. Diagnose: Choledochusstein mit geschrumpfter Gallenblase. Anamnese: Vor 1 1/2 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Fieber u. Ikterus. Seitdem sind die Beschwerden nicht völlig zurückgegangen, u. die Kranke wurde immer mehr ikterisch. Seit Aufnahme 3 Anfälle.

Operation am 15. 11 1917. Leber mässig ptotisch. Der Pylorusteil des Magens stark nach rechts oben angezogen und breitbasig mit der geschrumpften Gallenblase verwachsen, an welcher Verwachsung sich auch das Netz beteiligte. Die Gallenblase durch die Verwachsung ganz unsichtbar. Erst nach Ablösung d. Verwachsung kam die etwa zeigefingerspitzgrosse, narbig verdickte Gallenblase zum Vorschein. D. choledochus u. hepaticus mässig stark dilatiert. Ersterer enthielt im Lumen einen harten Stein. Cholezystoektomie, Steinextraktion, Hepatikusdrainage.

Gallenblaseninhalt: Infundibulum der Gallenblase völlig narbig obliteriert u. die Gallenblase inhaltlos. Ausstrich: Aus d. Blaseninnenfläche keine Mikroorganismen nachgewiesen. In dem Choledochusstein wurden kleine, kurze, an den Enden abgerundete, stäbchenförmige Bakterien gefunden. Kultur: Aus d. Gallenblase steril. Aus d. Choledochusstein Bact. paratyphi B.

39. T. Aono, 53 jähr. Mann. Aufgen. am 7. 11. 1917. Diagnose: Choledochusstein u. chron. Cholezystitis. Anamnese: Vor 25 Jahren Typus abdomin. Vor 18 Jahren heftige Schmerzen im Epigastrium mit Fieber u. Erbrechen. Vor 3 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondr. mit Fieber u. Ikterus; damals 2 erbsengrosse Steine in den Kot abgegangen. Seit 7 Monaten fast monatlich einige ähnliche Anfälle.

Operation am 30. 11, 1917. Leber stark ptotisch. Gallenblase strak gefüllt, dilatiert u. verdickt. Hie u. da fibrinöse Verwachsungen mit Netz, Magen u. Duodenum. D. choledochus etwa daumendick dilatiert, Wandung dementsprechend verdickt, u. im Lumen einige Steine. Cholezystoektomie, Choledochotomie, Steinextraktion u. Hepatikusdrainage.

Gallenblaseninhalt: Grünlichgelbe, trübe, leicht alkalische Galle. Ausstrich: Ovale oder kurze, an beiden Enden abgerundete Stäbchen u. längere, etwas schlanke, an Enden abgerundete Stäbchen, die einzeln auftraten oder zu zweien oder zu Ketten von 2–4 angeordnet. Kultur: Bact. coli comm. u. Bac. proteus vulgaris.

40. Y. Morita, 32 jähr. Mann. Aufgen. am 27. 11. 1917. Diagnose: Cholecystitis chron. sine concrem. Anamnese: Vor 15 Jahren heftige Schmerzen im r. Hypochondr. mit Fieber. Seitdem fast jährlich einmal ähnlichen Anfall. Letzter Anfall vor 1 Monat. Niemals Ikterus.

Operation am 3. 12. 1917. Leber leicht ptotisch. Gallenblase stark gefüllt, Wandung etwas verdickt. Sämtliche Gallengänge zeigen nichts Besonderes, ebensowenig das Pankreas. Magen, Darm u. Niere in Ordnung. Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Bräunlichgelbe, ziemlich klare, leicht alkalische u. zähschleimige Galle. Ausstrich: Ovale oder kurze, an den Enden abgerundete Stäbchen. Kultur: Bact. coli commune.

41. K. Yoshitake, 40 jähr. Frau. Aufgen. am 24. 11. 1917. Diagnose: Cholecystitis chron. sine concrem. Anamnese: Seit 8 Jahren jährlich 2–3 mal heftige Schmerzen im r. Hypochondrium, ohne Ikterus u ohne Fieber. Letzter Anfall vor einem Monat, dabei Ikterus.

Operation: Am 6. 12. 1917 Laparotomie. Leber mässig ptotisch. Gallenblase grauweisslich verdickt, stark dilatiert und mit Galle gefüllt. Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Eine mässige Menge Galle, gelblichgrünlich, leicht getrübt u. leicht alkalisch. Ausstrich: Spärlich ovale oder kurze, an beiden Enden abgerundete stäbchenförmigè Bazillen. Kultur: Bact. coli comm.

42. K. Onishi, 30 jähr. Mann. Aufgen. am 1. 12. 1917. Diagnose: Choledochusstein. Anamnese: Vor einem halben Jahre heftige Koliken im r. Hypochondr. mit Fieber u. Ikterus. Seitdem 2mal ähnlicher Anfall.

Operation am 10. 12. 1917. Gallenblase enorm gross, strotzend mit Galle gefüllt, Wandung grauweisslich verdickt. D. choledochus stark dilatiert, enthält grosse Steine. Punktion der Gallenblase. Cholezystoektomie, Choledochotomie, Steinextraktion u. Hepatikusdrainage.

Gallenblaseninhalt: Bräunlichgelbe, stark getrübte u. mit reichlichen bräunlichen Partikelchen durchsetzte Galle von fast neutraler Reaktion, Menge etwa 20 ccm. Ausstrich: Ovale oder kurze Stäbchen u. lange Stäbchen u. Fäden, einzeln, zu zweien, in Haufen oder in Ketten. Kultur: Bact. coli commune.

43. N. Ibara, 22 jähr. Frau. Aufgen. am 13. 11. 1917. Diagnose: Gallenblasenstein u. Verschlussstein im D. cysticus. Anamnese: Vor 5 Jahren plötzlich heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Frösteln. Seitdem etwa 1 Jahr lang mehrere ähnliche Anfälle, oft mit Fieber. Seit 8 Monaten monatlich einige ähnliche Anfälle, niemals Ikterus.

Operation am 12. 12. 1917. Leber ziemlich ptotisch.

Gallenblase stark schwielig verändert, enthält zahlreiche Steine. D. cysticus völlig durch eingeklemmten Stein verschlossen, sodass die Gallenblase ganz gallenfrei war. Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Eine geringe schleimige, zähe Masse von schmutziger Farbe. Ausstrich: Keine Mikroorganismen aufzufinden. Kultur: Steril.

44. K. Furui, 39 jähr. Mann. Aufgen. am 11. 12. 1917. Diagnose: Gallenblasenstein. Anamnese: Vor 2 Jahren schweren Typhus abdomin. Etwa ein halbes Jahr danach heftige Schmerzen im r. Hypochondr. mit Fieber u. Ikterus. Seitdem fast monatlich einen ähnlichen Anfall.

Operation am 20. 12. 1917. Leber mässig ptotisch, mit dem Netz verwachsen, wodurch die Gallenblase versteckt liegt. Nach Ablösung der Netzstränge konnte man feststellen, dass auch das Duodenum mit der Gallenblase u. Leber verwachsen war. Nach dem Lösen der Verwachsung wurde die narbig geschrumpfte, etwa pflaumengrosse Gallenblase exstirpiert. D. cysticus obliteriert nicht mehr zu sehen.

Gallenblaseninhalt: Stark getrübt bräunlichgrüne, leicht alkalische Galle u. daneben zahlreiche sandige, schwärzlichgelbliche Konkremente. Ausstrich: Zahlreiche kurze, an beiden Enden abgerundete Stäbchen, einzeln, zu zweien oder in Ketten. Kultur: Bact. coli commune.

45. K. Kawakami, 23 jähr. Mann. Aufgen. am 20. 12. 1917. Diagnose: Cholecystitis chron. sine concrem. Anamnese: Seit 3 Jahren jährlich einigemal heftige Schmerzen im r. Hypochondrium mit Frösteln u. hohem Fieber. In den letzten Monaten einige Anfälle, Ikterus.

Operation am 24. 13. 1917. Gallenblase mässig vergrössert u. verdickt u. mit Galle gefüllt. Pericholezystitische Verwachsung. An D. choledochus, hepaticus sowie Pankreas nichts Besonderes. Cholezystoektomie.

Gallenblaseninhalt: Eine mässige Menge Galle, bräunlichgelb, trüb, leicht alkalisch.

Ausstrich: Zahlreiche kurze oder längere stäbchenförmige, an beiden Enden abgerundete Bakterien. Kutlur: Bact. coli commune.

Aus meinen bakteriologischen Untersuchungen kann man ersehen, dass die Keime, welche gewöhnlich in der Galle bei Cholezystitis gefunden werden, keine sehr mannigfachen sind. In der bei weitem überwiegenden Mehrzahl der Fälle von Cholezystitis findet man Bact. coli (73%). Es kommen dann verhältnismässig häufig Bact. lactis aërogenes (11%), Bac. proteus vulgaris (7%) und Staphylococcus pyogen. aureus (4%) zur Beobachtung. Die übrigen Mikroorganismen, wie Bac. typhi, paratyphi, pyocyaneus u. a. werden in der Gallenblase nur ganz selten angetroffen.

Obligate Anaeroben konnte ich in meinen 45 Fällen kein einzigesmal nachweisen. Wenn auch Gilbert und Lippmann in der normalen sowie entzündlichen Gallenblase einige Anaëroben gefunden haben wollen, so regen sich doch an der Richtigkeit ihrer Angabe Zweifel; denn es ist eine allbekannte Tatsache, dass die normale menschliche Galle ganz bakterienfrei ist. Ich bin leider noch nicht imstande zu entscheiden, ob es streng anaërobe Mikroorganismen in der Gallenblase bei Cholezystitis gibt und welcher Natur sie sind. Eins aber möchte ich behaupten, dass bei der Cholezystitis die obligaten Anaërobionten in der Gallenblase gewöhnlich nicht vorzukommen scheinen, und dass demnach die Cholezystitis keine wesentlich von ihnen abhängige Erkrankung darstellt.

Da es sich bei den meisten von mir gefundenen Mikroorganismen um die allerhäufigsten Bewohner des Darmtraktus handelt, so versteht sich von selbst, dass die Cholezystitis vorwiegend durch die Keime, welche vom Darme her aszendierend in die Gallenblase einwandern, hervorgerufen wird.

Eine Reihe von Autoren hat vielfach von einer haematogenen, resp. haematohepatogenen, typhösen Infektion der Gallenblase Abdominaltyphus gesprochen und dem Typhus in der Aetiologie der Cholelithiasis eine erhebliche Rolle zugeschrieben. Forster und Kayser, Doerr, Richardson, Blackstein und Welch haben dies auf experimentellem Wege festgestellt. Forster und Kayser, Fraenkel und Fug haben je 8 Typhusleichen untersucht und wollen stets Typhusbazillen in der Gallenblase gefunden haben. Miller, Droba und Dungern haben je einen Fall von Cholelithiasis berichtet, welche Fälle 7, 15 und 17 Jahre nach Ablauf eines Typhus operiert

wurden, und wo sich in der Gallenblase noch lebensfähige Typhusbazillen nachweisen liessen. Bei meinem Falle (44), wo ich Typhusbazillus nachweisen konnte, soll der Patient vor 2 Jahren einen Typhus durchgemacht haben, während in einem anderen Falle (38), wo ich Bac. paratyphi B in der Galle fand, die Patientin sich anamnestisch auf gar keine früher überstandene Infektionskrankheit besinnen konnte.

Es steht somit ausser allem Zweifel, dass nach Ablauf des Abdominaltyphus die Keime ihren Weg—ob durch die Blutbahn oder durch den Choledochus, soll dahingestellt bleiben—in die Gallenblase nehmen und dort Veranlassung zu einer Cholezystitis, resp. Cholelithiasis, geben.

Doch darf man den Typhusbazillen aetiologisch keine allzugrosse Bedeutung beilegen, da einerseits die grösste Mehrzahl der Fälle von Cholelithiasis nicht durch Typhuskeime, sondern vielmehr durch andere hervorgerufen wird und andererseits typhöse Cholezystitis selbst bei den Patienten, die früher sicher einen Typhus durchgemacht haben, nur ganz selten beobachtet wird. Bei meinen 4 Fällen (20, 26, 37 u. 39) hatten die Patienten vor 10 bis 20 Jahren Typhus überstanden und bekamen erst vor 1/4–3 Jahren die ersten Gallensteinbeschwerden. Bei diesen Fällen konnten wir in der Gallenblase niemals Typhusbazillen nachweisen.

Die Pneumokokken sind nach den bisherigen Erfahrungen ein äusserst seltener Befund bei den infektiösen Erkrankungen der Gallenwege. Es sind in der Literatur nur 3 Fälle publiziert worden. Libman stellte in einem Falle von Leberechinokokkus mit Ruptur in den Choledochus und mit Cholangitis und Cholezystitis die Pneumokokken in Reinkultur aus dem Eiter der Gallenblase dar, sowie auch aus dem Blute. Severin hat 2 Fälle veröffentlicht, in denen es bei bestehender Cholelithiasis zu Eiterung der Gallenwege, zu positivem Pneumokokkenbefund im Blute, zu Pneumokokkenmeningitis und endlich zum Exitus kam, wobei sich aus dem Eiter der Gallenblase Pneumokokken nachweisen liessen. Nach Neufeld, Levy, Mandelbaum Hirokawa und mir wirkt die menschliche und tierische Galle auf die meisten Pneumokokkenstämme sehr deletär, sodass sie durch die Galle schon in wenigen Stunden völlig vernichtet werden. Davon kommt es wohl her, dass die Pneumokokkeninfektion der Gallenblase nur ganz selten angetrofien wird. Es scheint aber dieser ungünstige Einfluss der Galle auf die Pneumokokken je nach der Zusammensetzung der Galle sowie nach den Pneumokokkenstämmen etwas variabel

zu sein, was ich schon in meiner früheren Arbeit ausgesprochen habe.

Was das morphologische Verhalten der einzelnen in der Galle befindlichen Mikroorganismen anlangt, so ist es je nach den Fällen sehr verschieden. Bei den Fällen, wo sich die Galle noch verhältnismässig wenig in ihrer Beschaffenheit verändert hat, erscheinen die darin vorkommenden Mikroorganismen meist in ihren eigentlichen Grundformen, während sie dagegen bei den Fällen, wo die Galle stark gestaut ist und ihre Beschaffenheit einer starken Veränderung unterworfen ist, meist die verschiedensten Involutionsformen zeigen. Durch die Bildung von Involutionsformen zeichnen sich besonders Bact. coli und Bac. proteus vulgaris aus. Es zeigen sich dementsprechend: 1) Lange, gerade oder etwas gewundene Stäbchen und Fäden: 2) verschiedenlange Stäbchen und Fäden die im Ausstriche zahlreiche ungefärbte kleine Flecke, Lücken oder runde Zonen im Leibe einschliessen. 3) kleine, kuglige, ganz kokkenähnliche Formen, welche bald einzeln daliegen oder zu zweien weiter bald in Ketten oder in unregelmässigen Haufen angeordnet sind und so leicht das Bild eines Diplokokkus, Streptokokkus oder eines Staphilokokkus vortäuschen. Wenn auch Hartmann in seinen 46 Cholelithiasisfällen in 13% der Fälle Strepto- und Staphylokokken gefunden zu haben glaubt, so ist doch der Wert und die Richtigkeit der Angaben insofern schwer zu beurteilen als aus der knappen Darstellung nicht hervorgeht, welche kulturelle und biologische Eigenschaften diese Bakterien zeigten und weil weiter einerseits die Staphylokokken und Streptokokken nach unseren Erfahrungen nur selten in der Gallenblase zu finden sind und andererseits man wegen des Pleomorphismus der Coli- und Proteusbazillen leicht Täuschungen ausgesetzt ist.

Von der Virulenz der in der Gallenblase gefundenen Mikroorganismen hat auch Hartmann berichtet, dass die Colibazillen (für Mäuse) infektiöser seien als die übrigen Mikroorganismen, wie z. B. die Staphylo-und Streptokokken. Auch ich bin bei meinen diesbezüglichen Untersuchungen an Mäusen zu ähnlichen Resultat gelangt, wonach unter den von mir in der Galle gefundenen Bakterien die Milchsäure-, Typhus- und Colibazillen, vor allem die beiden ersteren,

viel infektiöser sind als die übrigen. Die Staphylokokken und Pneumokokken erwiessen sich für das Tier meist avirulent.

Betreffs der Beziehungen zwischen der Art der Bakterien und der entzündlichen Prozesse der Gallenblase kann ich hier nur soviel sagen, dass bei der Infektion mit Typhus-, Paratyphus- oder Milchsäurebazillen allein oder mit Colibazillen meist hochgradige entzündliche Veränderungen der Gallenblase zustande kommen, während dagegen die entzündlichen Prozesse der Gallenblase bei Staphylo- oder Pneumokokken leichter Natur sind. Durch Bact. coli wird bald eine stärkere, bald eine mildere Entzündung der Gallenblase hervorgerufen.

Wenn die Gallenblase in Folge von Entzündung stark narbig geschrumpft oder die Kommunikation zwischen der Gallenblase und dem Choledochus völlig versperrt worden ist, so findet man den Inhalt meist steril.

Zusammenfassung.

1. In meinen 45 Fällen fand ich die Gallenflüssigkeit in 39 Fällen bakterienhaltig und in 6 Fällen steril.

2. Es fand sich in 22 Fällen Bact. coli comm. allein, in Fällen Bact. lactis aërogenes, in einem Falle Bact. coli comm. mit Staphylococcus pyogenes aureus, in einem Falle Bact. coli comm. mit Bact. coli anindolicum, in 2 Fällen Bact. coli comm. mit Bac. proteus vulgaris, in einem Falle neben Bact. coli anindolic. ein Pseudo-Typhusbazillus, einmal Bac. proteus vulgaris mit Bac. pyocyaneus, in einem Falle Bact. coli comm, mit Staphylococcus cereus albus, einmal Bact. coli comm. mit Bact. cavicida und Bac. proteus vulgaris, einmal Staphylococcus pyogenes aureus mit Bact. acidi lactici, einmal Bac. paratyphi B, einmal Bact. coli comm. mit Bac. typhi abdomin. und in einem Falle Diploccus pneumoniae.

3. Von den Erregern der Cholezystitis nimmt also das Bact. coli die erste Stelle (73%) ein, dann folgen Bac. aërogenes (11%), Bac. proteus vulgaris (7%), Staphyloc. pyog. aureus (4%), während die sonstigen Mikroorganismen, wie Bac. typhi abdominalis, Bac. paratyphi B, Staphyloc. cereus albus, Bact. cavicida, Bac. acidi lactici, Bac.

pyocyaneus und Diploccus pneumoniae nur ganz selten zu sehen waren, indem diese alle nur 2 Prozent der Fälle ausmachten.

4. Obligat anaërobe Bakterien konnte ich bei meinen 45 Fällen kein einzigesmal nachweisen, sodass man ihnen als Erreger von Cholezystitis wohl keine wesentliche Bedeutung beilegen darf.

5. Die Cholezystitis wird vorwiegend durch die Keime, welche vom Darme her in die Gallenblase einwandern, hervorgerufen.

6. Die typhösen Erkrankungen führen nur sehr selten zur typhösen Cholezystitis, was nicht im Einklange mit den neuerdings von verschiedenen Seiten gemachten Bemühungen steht, dem Typhus in der Aetiologie der Cholezystitis, resp. Cholelithiasis, eine erhebliche Rolle zuzuschreiben.

7. Trotz der sehr ungünstigen Einwirkungen der Galle auf die Pneumokokken sind die letzteren doch, wenn auch nur ganz selten, in der entzündlichen Gallenblase zu finden.

8. Bei den Fällen, wo die Galle stark gestaut und ihre Beschaffenheit einer starken Veränderung unterworfen ist, stellen die darin vorkommenden Mikroorganismen meist die verschiedensten Involutionsformen dar.

9. Durch diese Involutionsformen sind besonders die Coli- und Proteusbazillen ausgezeichnet, sie bilden: 1. sehr lange, gerade oder etwas gewundene Fäden und lange Stäbchen, 2 verschiedenlange Stäbchen und Fäden, welche im Ausstrichpraeparate zahlreiche kleine, ungefärbte Flecke, Lücken oder runde Zonen im Leibe einschliessen und 3. kleine kuglige diplo- strepto- oder auch pneumokokkenähnliche Formen.

10. Bei der intraperitonealen Einverleibung der in der Galle gefundenen Mikroorganismen an Mäuse erwiesen sich die Milchsäure-, Typhus- und Colibazillen, vor allem die beiden ersteren, viel virulenter als die übrigen. Die Staphylokokken und die Pneumokokken waren für das Tier meist fast avirulent.

11. Bei den Infektionen mit Typhus-, Paratyphus-, oder Milchsäurebazillen allein oder mit Colibazillen zusammen scheinen meist hochgradig entzündliche Erscheinungen in der Gallenblase hervorgerufen zu werden, während dagegen die entzündliche Prozesse bei der

Staphylokokken- oder Pneumokokkeninfektion leichterer Natur sind. Durch die Infektion mit Colibazillen allein erfolgen in der Gallenblase bald stärkere, bald mildere entzündliche Prozesse.

12. Bei den Fällen, wo die Gallenblase in Folge entzündlicher Prozesse narbig geschrumpft und die Kommunikation zwischen der Gallenblase und des Choledochus völlig versperrt worden ist, findet man meist den Gellenblaseninhalt steril.

Literatur.

1. d'Allocco: Un caso di cholecystite infettiva suppurativa e angiocolita, con peritonite e pleurite sierofibrinosa da Bacterium coli commune. Colecistoemia, guarigione. La Riforma med. 1895 No. 53, 54. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. Bd. 19. S. 295.

2. Armstrong: Typhoid perforations and perforations of the gall-bladder. Brit. med. Journ. 1910. 29. Okt.

3. Arnsperger: Typhus und Gallensteine. Med. Ver. Heidelberg 1610, 21. Juni. Münchn. med. Worhenschr. 1910, Nr. 33.

4. Bacmeister: Bakteriologische Untersuchungen bei Cholelithiasis. Münchn. med. Wochenschr. 1907, Nr. 38.

5. Bader, Otto: Ueber die Rolle des Typhus in der Aetiologie der Gallensteine. Med. Klinik. 1907. Nr. 47. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 42.

6. Barbacci: Reperto batteriologico in due casi di suppurazione delle vie biliari. Lo Sperimentale. 1892. H. V. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 14.

7. Bauer u. Albrecht: Typhöse Infektion der Gallenwege und Aplasie der Gallenblase. Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 22. 8. Bittner: Ueber die akute typhöse Gallenblasenentzündung im Kindesalter. Prag. med. Wochenschr. Jg. 39. 1914. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 62.

9. Blumenthal: Ueber das Vorkommen von Typhus- und Paratyphusbazillen bei Erkrankungen der Gallenblase. Münchn. med. Wochenschr. 1904. Medizin. Klinik. 1905.

10. Brion: Cholecystitis typhosa mit Typhusbazillen. Zentralbl. f. Bakteriol. 1901, Nr. 10 u. 11.

11. Chiarolanza, Raffaele: Experimentelle Untersuchung über die Beziehungen der Typhusbazillen zu der Gallenblase und den Gallenwegen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr. Bd. 2. 1909.

12. Glairmont: Typhusbazillen und Cholezystitis. Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 44.

13. Dean, George: Suppurative cholecystitis with cholelithiasis in a human „carrier" of the Bacillus enteritidis of Gärtner. Journ. of Hygiene. Vol. 11. 1911. Nr. 2. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. 51.

14. Dmochowski u. Janowski: Zwei Fälle von eitriger Entzündung der Gallengänge (Angiocholitis suppurativa), hervorgerufen durch das Bact. coli commune. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anatom. 1894. Nr. 4. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. Nr. 16.

15. Dörr: Experimentelle Untersuchungen über das Fortwachsen von Typhusbazillen in der Gallenblase. Zentralbl. f. Bakt. usw. 1905. Nr. 39. H. 5.

16. Drigalski: Ueber die Ergebnisse bei der Bekämpfung des Typhus. Zentralbl. f. Bakt. u. s. w. 1904. Abt. 1. Orig. Bd. 35.

17. Droba, Stanislaus: Der Zusammenhang zwischen Typhusinfektion und Cholelithiasis auf Grund eines in der Klinik operierten Falles. Wien. klin. Wochenschr. 1899: Nr. 46. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. 27.

18. Dungern: Ueber Cholecystitis typhosa. Münchn. med. Wochenschr. 1897. Nr. 26.

19. Evers, Mühleus: Cholelithiasis paratyphosa und Paratyphuserkrankung, ein Beitrag zur Frage der Bazillenträger. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1909. H. 9. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. 44.

20. Forster: Ueber die Beziehungen des Typhus und Paratyphus zu den Gallenwegen. Münchn. med. Wochenschr. 1906. Nr. 1.

21. Forster u. Kayser: Ueber das Vorkommen von Typhusbazillen in der Galle von Typhuskranken und Typhusbazillenträgern. Münchn. med. Wochenschr. 1905. S. 1473.

22. Fraenkel, Eugen: Ueber Typhus abdominalis und seine Beziehungen zu den Gallenwegen. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 20, H. 5.

23. Fraenkel, Fug: Ueber Typhus abdominalis und seine Beziehungen zu den Gallenwegen. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 20. 1909. H. 5.

24. Fraenkel u. Much: Experimentelle Cholecystitis. Zeitschr. f. Hyg. 1911. Nr. 69.

25. Fromme, Albert: Zur Frage der chirurgischen Behandlung von Typhusbazillenträgern. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 107.

26. Fütterer: Prioritätsanspruch auf den ersten Nachweis von Typhusbazillen im Gallenblaseninhalt und auf die Erklärung der Ursache von den Typhusrezidiven. Münchn. med. Wochenschr. 1901, Nr. 33.

27. Gilbert, Girode: Contribution a l'etude bacteriologique des voies biliaires. La Sem. med. 10. 1890. No. 58. Ref. Zentralbl. f. Bact. u. Parasit. Bd. 9.

28. Gilbert, Lippmann: Bacteriologie des cholécystites. Comptes rendus de la société de diologie. 1902. Np. 30. Ref. Zentralbl f. Bakt. u. Parasit. Bd. 33.

29. Gould and Qualls: A study of the convalescent carriers of thyhoid. Journ. of the Amer. med. Assoc. 1912. Vol. 58. No. 8.

30. Grattan, Wood: Paratyphoid fever in India. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 59.

31. Grimme: Ueber die Typhusbazillenträger in den Irrenanstalten. Münchn. med. Wochenschr. 1908. S. 16.

32. Haibe: Sur la cholécystite typhique. C. r. Soc. de Biol. T. 74. 1913. p. 1046. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. S. 673.

33. Hartmann: Bakteriologische Studien an der Hand von 46 Gallensteinoperationen nebst einem Beitrag über ätiologische Fragen des lithogenen Katarres der Gallenblase. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1903. Bd. 68. H. 3 u. 4.

34. Heyrovsky: Der Influenzabazillus als Erreger der Cholezystitis. Wiener klin. Wochenschr. 1904. Nr. 23.

35. Hevrovsky: Typhuscholecystitis. Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 45. S. 1581.

36. Hilgermann: Zur Cholecystitis typhosa. Klin. Jahresber. Bd. 21. 1909. H. 2. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. 46.

37. Hirokawa: Ueber den Keimgehalt der menschlichen Galle und ihre Wir-

kung auf Bakterian. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. u. Idfektionskr. 1909, Abt. 1. Orig. Bd. 53

38. Kayser: Ueber Untersuchungen von Personen, die vor Jahren Typhus durchgemacht haben und die Gefährlichkeit von Bazillenträgern. Arch. aus dem kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 25. 1907. H. 1. Ref. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. 42.

39. Khautz: Ueber Cholecystitis typhosa. Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 44.

40. Knina: Der Influenzabazillus als Erreger der Cholezystitis. Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 36.

41. Kolle u. Wassermann: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 1. 2, 3. 1909.

42. Lehmann-Neumann: Bakteriologische Diagnostik. 1, 2, 3. Aufl.

43. Libman, Crohn: Echinococcus cyst of liver with rupture into the ducts; cholangitis, cholecystitis, Pneumococcaemia. Proceedings of the New York potholog. Society. 1908. February and March. p. 45. Ref. Zentralbl. f, Bakt. u. Parasit. Bd. 46. S. 294.

44. Levy: Differential-diagnostische Studien über Pneumokokken und Streptokken. Virch. Arch. 1907.

45. Loele: Typhusbazillenträger und Cholezystoektomie Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 33.

46. Lorey: Ueber einen Fall von Cholecystitis paratyphosa. Münchn. med. Wochenschr. 1908. Nr. 1.

47. Mandelbaum: Ueber die Wirkung von taurocholsaurem Natrium und tierischer Galle auf den Pneumococcus, Streptococcus mocosus und auf die anderen Streptokokken. Münchn. med. Wochenschr. 1907. S. 1431.

48. Matsushita: Bakteriologische Diagnostik. 1902.

49. Mieczkowski: Zur Bakteriologie des Gallenblaseninhaltes unter normalen Bedingungen und bei der Cholelithiasis. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1900. Bd. 6.

50. Miyake: Zur experimentellen Erzeugung der Gallensteine mit besonderer Berücksichtigung des bakteriellen Verhaltens der Gallenwege. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 6. 1900.

51. Naunyn: Ueber das Vorkommen von Spaltpilzen in der Gallenblase. Deutsche med. Wochenschr. 1891. Nr. 5.

52. Derselbe: Klinik der Cholelithiasis. Leipzig. (C. F. W. Vogel.) 1892. Ref. Zentralbl. f. Bact. u. Parasit. Bd. 12.

53. Nelson: Acute cholecystitis complicating typhoid fever. Philad. acad. of surgery. Ann. of Surg. 1901. Jan.

54. Neufeld: Ueber eine spezifische Wirkung der Galle. Zeitschr. f. Hyg. 1900. Bd. 34.

55. Zur Frage der Bakterienausscheidung in den normalen Drüsensekreten. Bruns' Beiträge. Bd. 74.

56. Ortner, Norbert: Zur Klinik der Cholelithiasis u. der Gallenwegeinfektion. Wien. Leiplig (Braumüller) 1891. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. 17.

57. Palmantier: Cholecystite suppurée a bacilles d' Eberth. La Semaine medicale. 1909. No. 25. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. 29.

58. Philipowicz: Ein Fall von 38jähriger Typhusbazillenbeherbergerung. Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 52.

59. Reitter u. Exner: Posttyphöse Cholezystitis. Gesellsch. f. innere Med. u. Kinderheilk. 1907. 24. Jan. Wien. med. Wochenschr. 1907. Nr. 7.

60. Richardson: On the role of bacteria in the formation of gall-stones. Journ. of the Boston Soc. of Med. Soc. Vol. 3. 1899. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. 28.

61. Richardson: Ueber die experimentelle Erzeugung von Gallensteinen bei Kaninchen. Journ. of experim. Med. 1899. Ref. Baumgart. Jahrb. Bd. 15. 1899. S. 298.

62. Rossitzki: Ein Fall von Cholecystitis typhosa calculosa. Ann. d. russ. Chir. 1890. H. 1. Ref. Zentralbl. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 2. Nr. 7.

63. Ryska: Klinischer Beitrag zur Kenntnis der Cholecystitis u. Cholangitis typhosa. Münchn. med. Wochenschr. 1899. Nr. 23.

64. Schuller: Ein Fall von Cholecystitis und Chalangitis typhosa bei einer chronischen Bazillenträgerin. Wien. med. Wochenschr. 1908. Nr. s.

65. Severin: Uebr Pneumokokkensepsis und Pneumokokkenmeningitis im Anschluss an kalkulöse, purulente Cholecystitis und abszedierende Cholangitis. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 25. 1912. Nr. 5.

66. Sisto: Localizzazione del baciilo del tifo nelle vie biliari. Arch. p. 1. scienze mediche. Vol. 30. 1906. Faic. 3. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. 40.

67. Shoemaker: Suppurative cholecystitis dure to the typoid bacillus. Phil. acad. of surg. Ann. of surg. 1902, Sept.

68. Springer: Ein Fund von Bazillus paratyphi Typus A in der Gallenblase, nebst Einwirkung der Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe auf verschiedene Zuckerarten. Zentralbl. f. Bakt. Abt. 1. Orig. Bd. 60. 1911. S. 2.

69. Toida: Zur Frage von der Sterilität der Galle unter normalen Verhältnissen und über ihre bakterizide Wirkung auf pathogene Bakterien. Arch. f. klin. Chir. Bd. 103. H. 2

70. Venena, Grünberg: Ein Fall von Leberabszess mit Typhusbazillen. Berlin. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 12.

71. Wunschheim: Typhöse Cholecystitis suppurativa necrotisans mit Peritonitis circumscripta suppurativa. Prager med. Wochenschr. 1898. Nr. 2. u. 3. Ref. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. Bd. 25. S. 564.

Zum Schlusse fühle ich mich verpflichtet, meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. H. Miyake, für die gütige Ueberlassung des Themas sowie für die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung desselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Ferner schulde ich grossen Dank Herrn Prof. Dr. M. Ogawa, dem Vorstand des hiesigen medizinischhygienischen Instituts, für die Liebenswürdigkeit, mit der er mir bei meiner Arbeit mit Rat und Tat beistand.

Aus der Kinderklinik der Kaiserl. Universität Kyushu, Fukuoka, Japan
(Direktor: Prof. Dr. S. Ito.)

Die energetische Betrachtung über den Stoffwechsel des japanischen Säuglings.

von

Dr. **T. Yano.**

A. o. Professor.

Inhaltsübersicht:

I. Einleitung.
II. Die generalisirende Betrachtung an mehreren Säuglingen.
III. Die individualisirende Betrachtung an gesunden Säuglingen.
IV Der Gesamtstoffwechsel des gesunden Säuglings.
V. Zusammenfassung und Schluss.

I. Einleitung.

Es ist zu bedauern, dass noch keine grundlegende Untersuchung über die Ernährung und den Stoffwechsel des japanischen Säuglings veröffentlicht worden ist und demnach das Princip der Ernährung für denselben meist einfach nach ausländischen, besonders deutschen Berichten aufgestellt wird. Deswegen berichtete ich früher einmal eine Zusammenfassung meiner eigenen, besonders sich auf Ernährung beziehenden, klinischen Beobachtungen[1] und dann weiter strebte ich bei jeder Gelegenheit genauere Kenntnisse über dieses Problem zu sammeln. Ich erlaube es mir hier wieder einige aus meinen diesbezüglichen Beobachtungen und Versuchen, welche nach meiner Ansicht wohl nützlich zur Kenntniss über den Stoffwechsel des japanischen Säuglings sein könnten, auszuwählen und im folgenden einen kurzen

Bericht darüber zu erstatten.* Ich verhehle dabei natürlich nicht, dass meine hier mitzuteilende Betrachtung noch weit entfernt von einer vollkommenen Lösung des Problems ist. Doch in Rücksicht auf die Sachlage, dass es meines Wissens noch immer gänzlich an einer solchen Untersuchung bei uns fehlt, glaube ich, dass dieser Bericht wohl nicht ganz unnützlich sein dürfte.

II. Die generalisirende Betrachtung an mehreren Säuglingen.

Es sei zunächst hauptsächlich über den Energiebedarf, das in Bezug auf Säuglingsernährung wichtigste Problem, discutirt. Als Material zu dieser Frage wurden ausser 3 gesunden, speciell für diesen Zweck in die Klinik aufgenommenen Säuglingen noch einige andere ausgewählt, welche zwar wegen Erkrankung in die Klinik aufgenommen aber zur Zeit schon sehr gebessert oder fast geheilt waren, so dass sie einwandlos zur Frage benutzt werden konnten. An solchen Säuglingen wurde nun ein bestimmter Zeitraum in Betracht gezogen, wo die täglich zugeführte Nahrung von einer bestimmten Beschaffenheit und Energiemenge war und dabei die Wachstumintensität[2] sich annähernd constant verhielt. In einem solchen Zeitraum vermindert sich selbstverständlich der Wert der täglichen Kalorienzufuhr pro Kilo Körpergewicht oder pro Quadratmeter Körperoberfläche mit der Zunahme des Körpergewichts; deswegen wurde unter den gefundenen Werten nur der kleinste, welcher doch wenigstens die physiologische Körpergewichtszunahme[3][4] zeigte, zur Bestimmung des Energiebedarfs genommen.

Die Körperoberfläche berechnete ich nach der Meeh'schen Formel[5], resp. der Lissauer'schen Modification.[6] Die Zimmertemperatur und- feuchtigkeit[7] wurden zwar gemessen, aber hier nicht berücksichtigt, weil sie fast nicht die Hauptresultate beeinflussten. Die Bewegungen des Säuglings[8][9] wurden ebenso nicht berücksichtigt, weil erstens dieselben ausser heftigem Schreien, starker Unruhe oder Krampfanfall u. dgl. keine grosse individuelle Differenz zeigen (vgl. Langstein und Meyer[3] p. 69 u. IV Kapitel dieses Berichts) und zweitens solche störenden Momente an meinen Säuglingen sicher nicht constatirt wurden. In der folgenden Tabelle I sind die Resultate an meinen Versuchssäuglingen tabellarisch zusammengestellt. Die Kalo-

* Ausführlicher im „Nissin-Igaku" Jahrg. 8, No. 2, Oct. 1918, japanisch mitgeteilt.

e	Calorisches Verhältniss der gegebenen Nahrungsmittel *)	Wasser-aufnahme pro Tag c.c.	Frequenz der Nahrungsaufnahme pro Tag	Bemerkung †)
M.	K 4 : L 3	650	8 mal je 3 Stunden	↑
	K 4 : N 3 : L 4	680	7 mal je 3 Stunden	+ ∧
W.	K 16 : N 3 : L 9	960	8 mal je 3 Stunden	+
	K 9 : N 1 : L 4	960	"	
	K ⟶ C	1200	"	+ ∧
	C 16 : N 3 : L 11	1200	"	+ ∧
M.	K 8 : M 1	1440	"	
	K 14 : N 5	1440	"	
	K 100 : N 26	1440	"	⊢ a
	K 100 : N 25	1200	6 mal je 4 Stunden	⊢ a
N.	K 100 : S 46	900	6 mal je 3.5 Stunden	
	K 100 : N 2.5	1080	"	↑ +
	K 100 : N 62	anfangs (3 Tage) 1080, dann 1200	6 mal je 4 Stunden	
S.	K	1280	6 mal je 3 Stunden	
Y.	K 100 : N 20	1440	8 mal je 3 Stunden	⊢ ⩓
M.	C 100 : M 39 : L 57	1440	"	⩓ ↑
	C 100 : M 37 : L 29	1280	"	∧
K.	K 100 : S 17 : R 27	1000	6 mal je 4 Stunden	
	K 100 : S 13 : R 21	1080	"	
	K 100 : R 19	1080	"	
H.	K 100 : S 17 : R 22	1200	"	+
	K 100 : R 33.5	1200	"	
	K 100 : R 24	1260	"	
	K 100 : R 10	1320	"	
Y.	K	1260	7 mal je 3 Stunden	
M.	K 100 : N 67	1380	8 mal je 3 Stunden	
I.	C 100 : N 60	1050	7 mal je 3 Stunden	
	C 100 : N 45	anfangs 1050, später 920	"	

assen.

rienwerte der gegebenen Nahrungsmittel wurden, ausgenommen des Rohrzuckers, aus den Resultaten eigener Analysen berechnet.

Der gesuchte Wert des Energiebedarfs kann selbstverständlich nicht grösser sein, als derjenige der in der Tabelle angeführten Fälle, bei welchen die Körpergewichts-zunahme nicht sehr die physiologische Grenze übertrifft. Da aber die Körpergewichtszunahme nicht immer trotz der Kalorien-aufnahme von mehr als Bedarf vorkommt, was wohl durch schlechte Resorption, irgend ein ungünstiges Mischungsverhältniss, vorangehende Aufnahme einer zu grossen Energiemenge (vgl. III. Kapitel S. 198 u. 199) oder sonstige Factoren verursacht werden kann, muss an ein und demselben Säugling der kleinste Wert der zugeführten Energiemenge pro Quadratmeter am nächsten dem Energiebedarf stehen. Deswegen müssen an ein und demselben Säugling die verhältnissmässig grossen Werte von der Betrachtung ausgeschalten werden, und ebenso auch die Säuglinge, bei welchen die tägliche Durchschnittszunahme des Körpergewichts stark den physiologischen Wert übertrifft. Die so zurückgebliebenen Fälle sind in der Tabelle II zusammengestellt.

Tabelle II.

	Lebenswoche.	Beobachtungsperiode (Monat)	Körpergewicht.	Gesamt-kalorienzufuhr pro Tag.	Kalorienzufuhr pro Kilo.	Körperoberfläche.	Kalorienzufuhr pro Quadratmeter.	Klinische Symptome.
			gr.	Cal.	Cal.	Qm.		
M. N. I.	7–8. W	IV-Ende—V-Anfang.	2593	210	84.1	0.1944	1080.2	↑
W. N. I.	8. „	VI-Ende—VII-Anfang.	2946	245	83.5	0.2117	1157.5	+
W.N. III.	14. „	VIII.	3923	214	56.6	0.2562	833.7	+
M. M. I.	11. „	II.	3144	298	96.4	0.2211	1348.7	
N. S. I.	9–10. „	VIII.	3481	280	82.4	0.2366	1183.5	
S. T.	21. „	VI-Anfang	3755	255	70 0	0.2488	1024.8	
K. M. I.	10. „	II-Anfang	4555	379	84.0	0.2830	1339.1	Einnahme zu grosser Energiemenge in der vorangehenden Zeit.
H. T. II.	19. „	I.	6457	567	88.3	0.3572	1587.5	
Y. S.	27. „	VII-Anfang	6481	420	65.5	0.3580	1173.1	
M. C.	59. „	II.	7320	436	59.5	0.3883	1122.8	
I. H. I.	41. „	IV.	8153	469	57.5	0.4172	1124.1	
I. H. II.	44. „	IV-Ende—V-Anfang	8090	490	60.7	0.4150	1180.5	

Die hier angeführten Werte der Energiemenge pro Quadratmeter müssen also am nächsten dem gesuchten Energiebedarf stehen; sie stimmen entweder mit diesem überein oder, wenn nicht, sind wenigstens sicher nicht kleiner als der letztere. Berücksichtigt man nun, dass die Mehrzahl meiner Fälle erkrankte Säuglinge in der Reconvalescenz oder im gebesserten Stadium war und der Energiebedarf bei solchen im allgemeinen eher grösser als bei gesunden ist[14)15)16)], so liegt es nahe, dass der Energiebedarf des künstlich ernährten, gesunden japanischen Säuglings eventuell noch kleiner als die in der Tabelle II angeführten Werte sein kann. Bekanntlich ändert sich der Energiebedarf hauptsächlich mit der Grösse der Körperoberfläche[23)] und ist unabhängig von dem Alter[17)18)19)], oder bei gleichem Körpergewicht grösser beim älteren, in der Entwickelung verzögerten, als beim jüngeren[6)20)21)]. Da nicht wenige meiner Fälle verzögert in der Entwickelung waren, so können die gefundenen Werte, auch von diesem Standpunkte betrachtet, eher grösser, als der wahre Energiebedarf sein, aber sicher nicht kleiner. Wenn man nun diese Werte mit den von Heubner u. a.[2)7)11)12)] als Energiebedarf angegebenen (z.B. für 4 Kilo Körpergewicht 120 Kalorie pro Kilo, also 1850 Kalorie pro Quadratmeter Körperoberfläche) vergleicht, so sieht man gleich, dass die ersteren erheblich unter den letzteren stehen. Meine Werte stehen zwar näher dem von Czerny und Keller angegebenen Wert[12)13)] (für 4 Kilo Kerpergewicht 100 Kal. pro Kilo, also 1540 Kal. pro Quadratmeter), aber im allgemeinen auch kleiner als derselbe.[31)] Diese Autoren meinen, dass der Energiebedarf des (europäischen) Säuglings eventuell erheblich kleiner, als der von ihnen als Regel betrachtete Wert sein kann, indem sie ziemlich kleine Werte des Energiebedarfs nach eigenenen und anderen Versuchsresultaten angeben[13)22)], welche sehr nahe den meinigen stehen, wie z.B.

	Alter.	Körpergewicht.	Energiemenge pro Kilo, pro Tag.	Körpergewichtszunahme pro Tag.
I.	2. Lbw.	—3050 g	78.0	18.8
	13. Lbw.	—4660 g		
II.	4. Lbw.	—3770 g	64.9	29 0
	13. Lbw.	—5600 g		
III.	14. Lbw.	—5750 g	65.6	18.4
	20. Lbw.	—6500 g		

Es ist schwer zu entscheiden, ob solche Werte nur als Ausnahmsfälle beim europäischen Säugling gelten, oder ob dieser sich eigentlich nicht anders in dieser Beziehung als beim japanischen verhält, d. h. der als Regel angenommene Energiebedarf in Wirklichkeit nicht dem wahren entspricht und zu gross wegen gewisser nebensächlichen Momente gefunden worden ist (vgl. III Kapitel S. 198 u. 199). Jedenfalls ist es sicher, dass beim japanischen der normale Wert des Energiebedarfs erheblich tiefer steht, als der in Europa als Norm betrachtete und bisher auch bei uns benutzte.

Es ist selbstverständlich nicht leicht, den wahren Energiebedarf zu bestimmen. Da aber zweifellos meine Werte viel richtiger wenigstens für den japanischen Säugling sind, als die bisher angewandten, möchte ich im Folgenden versuchen, auf Grund der gefundenen Werte das Verhältniss zwischen dem Körpergewicht und Energiebedarf formulär darzustellen.

Es sei O die Grösse der Körperoberfläche eines Säuglings mit dem Körpergewicht G, so[5 6] ist

$$O = 0.103 \times \sqrt[3]{G^2}.$$

Wenn der Energiebedarf pro Tag dieses Säuglings B und derselbe pro Quadratmeter Q_0 ist, so ist

$$B = Q_0 \times O = Q_0 \times 0.103 \times \sqrt[3]{G^2},$$

und wenn der Energiebedarf pro Kilo Q ist, so ist

$$Q = \frac{B}{G} = \frac{Q_0 \times 0.103 \times \sqrt[3]{G^2}}{G} = Q_0 \times 0.103 \times \frac{1}{\sqrt[3]{G}}.$$

Mit meinen obigen Werten des Energiebedarfs pro Quadratmeter berechnet, ist nun der wirkliche Wert von $Q_0 \times 0.103$ wie in der folgenden Tabelle III.

Tabelle III.

	Q_0	$Q_0 \times 0.103$
M. N. I	1080.2	111.26
W. N. I	1157 5	119.22
W. N. III	833.7	85.87 (minim. Wert)
M. M. I	1348.1	138.85 (II maxim. Wert)
N. S. I	1183.5	121.91

	Q_0	$Q_0 \times 0.103$
S. T.	1024.8	105.55 (II minim. Wert)
K. M. I	1339.1	137.93
H. T. II	1587.5	163.52 (maxim. Wert)
Y. S.	1173.1	120.82
M. S.	1122.8	115.65
I. H. I	1124.1	115.78
I. H. II	1180.5	121.59

Durchschnittswert = 120.85

II maxim. Wert 138.85 = 122.20 + 16.65
II minim. Wert 105.55 = 122.20 − 16.65
Mittel 122.20

Weil nun $Q = Q_0 \times 0.103 \times G^{-\frac{1}{3}}$ ist, so ist

$$Q = K.G^{-\frac{1}{3}} \quad \text{.....(A)}$$
$$K = 105.55 - 138.85$$

Also ist der Energiebedarf pro Kilo eine algebraische Function des Körpergewichts, und in ein rechtwinkliges Koordinationssystem eingetragen, liegen diese beiden entsprechenden Punkte in einer von 2 hyperbelartigen Kurven begrenzten Fläche, wie es in der Fig. I dargestellt ist.

Es kann also nach dieser Figur oder der Formel (A) der Wert des Energiebedarfs pro Kilo für jedes beliebige Körpergewicht berechnet werden.

Logarithmirt man nun diese Formel (A), so ist

$$\log Q = \log K - \frac{1}{3} \log G = k - \frac{1}{3} \log G$$
$$K = 105.55 - 138.85 \quad k = \log 105.55 - \log 138.85$$

$$\therefore \quad \log Q = k - \frac{1}{3} \log G \text{.....(B)}$$
$$k = 2.023 - 2.143$$

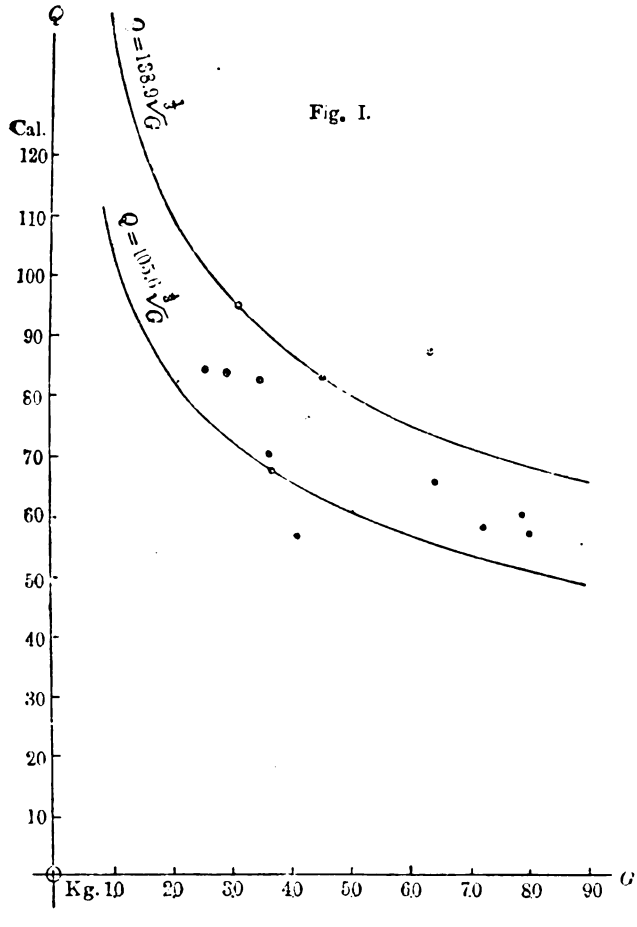
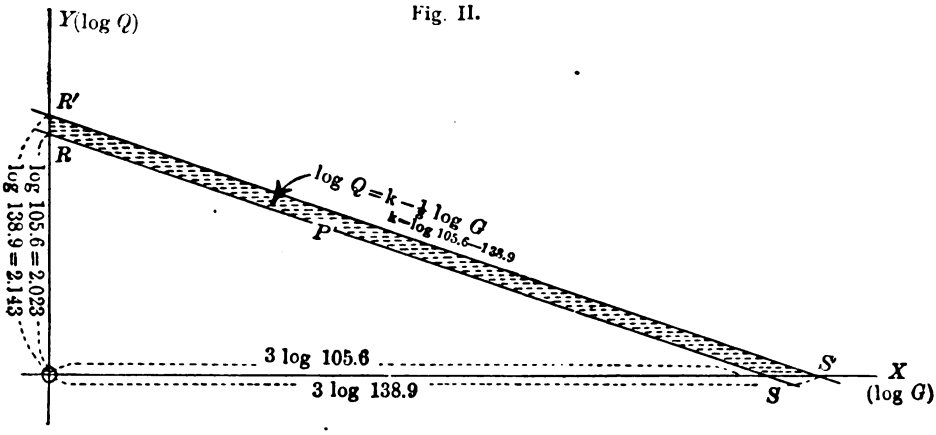


Fig. I.

Eingetragen in ein rechtwinkliges Koordinations-system, wird diese zweite Formel durch Punkte in einer Fläche, P der Fig. II, zwischen 2 aneinander parallelen Geraden dargestellt, welche letztere in der Höhe von 2.143 (= log 138.85) resp. 2.023 (= log 105.55) mit der Y-achse kreuzen und $-12\frac{1}{6}^{\circ}\left(=\arctan-\frac{1}{3}\right)$ mit der X-achse bilden. In dem so gebildeten, rechtwinkligen Dreieck ist also die x-achsige Seite 3 mal so gross, als die y-achsige. Der Energiebedarf pro Kilo (Q) und das Körpergewicht (G) sind aber in den Logarithmen auf diesen beiden Seiten ausgedrückt. Wenn man also die entsprechenden wirklichen Zahlen auf den Achsen notiren, wie in der Figur III, so kann man leicht den Energiebedarf, welcher sich auf ein

Fig. II.



beliebiges Körpergewicht bezieht, aus dieser Figur herauslesen. L—L' ist z.B. der Energiebedarf pro Kilo für einen Säugling mit Körpergewicht M.

Aus den obigen Formeln (A und B) oder Figuren (I und III) berechnet, kommen nun die Werte des Energiebedarfs für verschiedene Körpergewichte wie folgend heraus, welche ich als die Norm für japanische Säuglinge empfehlen möchte :—

Tabelle IV.

Körpergewicht gr.	Alter des gesunden Säuglings.	Energiebedarf pro Kilo.	
		Maximum.	Minimum.
2.500	—	102.3	77.8
3.000	—	96.3	73.2
4.000	Ende des 1. Monats	87.5	66.5
5.000	—	81.2	61.7
6.000	Ende des 4. Monats	76.4	58.1
7.500	Ende des 8. Monats	70.9	53.9
9.000	Ende des 1. Jahres	67.3	50.7

III. Die individualisirende Betrachtung an gesunden Säuglingen.

Es seien hier meine Beobachtungen an 3 gesunden männlichen Säuglingen berichtet, welche alle aus gesunden Eltern stammten, reif und glatt geboren, normal entwickelt waren und keine nachweisbare hereditäre Belastung zeigten. Erst nach mehrere Tage dauernder, genauer Prüfung der Gesundheit wurden sie in die Klinik aufgenommen.

Ich stelle wegen Anschaulichkeit die wichtigen Beobachtungsdaten an diesen Säuglingen in den folgenden Tafeln I—III zusammen und verzichte, einzeln darauf einzugehen. Das Körpergewicht wurde, wenn nicht besonders notirt, jeden Morgen eine Stunde nach der ersten Nahrungsaufnahme gemessen. Die Körpertemperatur wurde täglich wenigstens 3 mal, beim Fiebern 6 mal gemessen, aber in den Tafeln ist nur die höchste eingeschrieben, auch oft wenn normal ausgelassen. Die Menge der Nahrungsmittel ist in ihrem Nährwert (Kalorie) ausgedrückt. Das Wasser wurde immer hinreichend gegeben[3,24], aber die aufgenommene Menge ist nicht in den Tafeln notirt, weil kein nennenswerter Einfluss derselben zu constatiren war. Die Beschaffenheit der Fäces ist ebenso nicht notirt, wenn nicht abnorm oder sonst irgend bemerkenswert.

Fall 1. H. T.

Sohn eines Bauers, geboren am 8. IX 1915; mit Muttermilch ernährt; aufgenommen in die Klinik am 30. IX, Körpergewicht 3600 gr. Eine Woche lang nach der Aufnahme noch Brusternährung, dann in der Zeit von 7.–30. X allmählich zur künstlichen Ernährung überführt. Die Ernährungsweise und andere Einzelheiten stehen in der Tafel I.

Bei näherer Betrachtung der Tafel I lassen sich die folgenden Ergebnisse bemerken:

1) Vermehrt man die Aufnahme-calorie pro Kilo pro Tag, so kann im allgemeinen die Zunahme des Körpergewichts pro Tag gesteigert werden (scheinbar günstiger Einfluss)[10], aber unter Umständen auch die Abnahme desselben hervortreten, wie bei diesem Fall in der 16., 28. und 30. Lebenswoche. Bronchitis, Dyspepsie, Furunkulosis u. a. kamen oft in der Zeit, wo relativ viel Kalorie gegeben wurde, und zwar meist je mehr diese, desto schwerer waren jene Störungen.

2) Vermindert man die relativ grosse Kalorie pro Kilo nach einer längeren Aufnahme-dauer, pflegt im allgemeinen die Körperge-

wichtszunahme zu vermindern oder verschwinden, oder sogar in Abnahme umgeschlagen zu werden, auch wenn die Aufnahme-kalorie noch über den Energiebedarf steht (temporäre, scheinbare Erhöhung des Energiebedarfs); es wird aber dann nach einer gewissen Zeit, 1 oder 2 Tagen bis mehreren Wochen, stets wieder die physiologische Körpergewichtszunahme hergestellt, — eine Tatsache, welche seit früher meine Aufmerksamkeit fesselte. Bei diesem Fall wurde nämlich in der 44. Woche die Gesamtkalorie auf eine längere Zeit vermindert. Trotzdem blieb die Körpergewichtszunahme ungefähr gleich anfänglich wie später (105 Kalorie pro Kilo in der 45. Woche, 88 Kalorie pro in der 55. Woche); die Wachstumintensität[2] war aber etwas grösser in der späteren Zeit. Diese entgegen der Energiezufuhr relativ geringere Körpergewichtszunahme in der anfänglichen Zeit kommt wohl durch vorangehende Aufnahme einer sehr grossen Energiemenge (118 Kal. pro Kilo).

3) Als von der 28. Woche an der Zucker vermindert und anstatt dessen die Kuhmilch vermehrt wurde, trat Seifenstuhl auf und trotz Zunahme der Energiezufuhr wurde das Körpergewicht vermindert. Wenn die Kalorie weiter vergrössert wurde, trat dann eine Körpergewichtszunahme ein, aber von verschiedenen unangenehmen Störungen begleitet.

4) Mit dem Reisbrei wird im allgemeinen die Körpergewichtszunahme durch relativ kleine Energiemenge erzielt[16]. Auch bei diesem Fall ist dieses Verhältniss deutlich zu constatiren.

Fall II. N. S.

Sohn eines Bauers, geboren am 7. VI 1916; aufgenommen in die Klinik am 7. VII. Körpergewicht 3050 gr. am 8. VII. Der Verlauf der Entwickelung, die Ernährungsweise u. a. sind wegen Anschaulickkeit in der Tafel II zusammengestellt.

Die wichtigsten Ergebnisse sind wie folgend (vgl. Tafel II):

1) Vermehrt man die Aufnahmekalorie pro Kilo pro Tag, so verstärkt sich im allgemeinen auch die Körpergewichtszunahme pro Tag. Bei sehr grosser Aufnahmekalorie unterliegt aber die Körpergewichtscurve in der Regel grossen Schwankungen, welche je mehr die Kalorie ist, desto stärker zu werden scheinen, und dabei kann ein sonst unschädlicher Umstand leicht einen starken Gewichtssturz hervorrufen. Das alles sieht man bei diesem Fall fast überall im Verlaufe nach der 14. Lebenswoche und besonders deutlich in der 39.–45. Lebenswoche.

2) In der 9. und 10. Lebenswoche dieses Falls veranlasste die Aufnahme von mehr als 80 Kalorie pro Kilo noch gut eine physiologische Zunahme des Körpergewichts. Aber nachdem die Aufnahmekalorie dann eimmal stark erhöht worden war, rief ein Zurückbringen in die ursprüngliche stets eine Körpergewichtsabnahme hervor, so dass diesem Säugling weiter eine hohe Kalorienmenge dargereicht wurde. Dieser Befund kann wohl mit demselben Grunde wie beim Fall I (S. 198) erklärt werden. Einer solchen Erscheinung wird man sicher oft begegnen, nur wenn man darauf achtet. Berücksichtigt man nun die Gefahr der zu grossen Kalorienaufnahme, so muss man sehr aufmerksam auf diese Erscheinung sein.

3) Wie bekannt, können die Zuckerarten, besonders Milchzucker unter Umständen effectlos auf Ernährung sein. Bei diesem Fall zeigte die Anwendung des Rohrzuckers ein solches Verhalten, besonders in der 5. Lebenswoche.

Fall III. K. M.

Geboren am 25. XI 1915, aufgenommen in die Klinik am 20. I 1916, Körpergewicht 4350 gr. am 22. I. Der Verlauf der Entwickelung u. a. sind in der Tafel III zusammengestellt.

Während der Zeit, wo die Aufnahme-calorie relativ niedrig war, trat keine Störung des Befindens auf und war eine physiologische Körpergewichtszunahme zu constatiren. Aber nach Erhöhung der Aufnahme-kalorie in der 17. Lebenswoche wurde die Beschaffenheit des Stuhls etwas schlechter. Am 13. IV zeitweilig in die Stadt getragen, fieberte der Säugling vom nächsten Tag an und erlag endlich am 29. IV unter Pneumonia crouposa und Soor. Es ist aber schwer zu entscheiden, ob jene Kalorieerhöhung das Entstehen dieser Krankheiten erleichterte oder einen ungünstigen Einfluss auf den Verlauf derselben ausübte, obwohl ein solcher Zusammenhang wohl nicht zu verneinen ist (vgl. Tafel III).

IV. Der Gesamtstoffwechsel des gesunden Säuglings.

Es seien hier die wichtigsten Resultate an einem gesunden Säuglinge, nämlich dem im vorigen Kapitel erwähnten Fall II, mitgeteilt. An diesem wurde der Gesamtstoffwechsel im ganzen dreimal untersucht. Körperzustand, Nahrung u. a. in jeder Versuchsdauer sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Versuch.	Lebensalter.	Körpergewicht. g	Körperoberfläche. Qm.	Jahreszeit.	Nährmischung.	Körperzustand.
I	19. Lbw.	4250	0.2702	Herbst	Kuhmilch. 90.0 cc. 5% Nährzuckerlösung 90.0 cc. täglich 6 mal, 3.5 stündlich	sehr häufiges Weinen, bes. am 1. Versuchstag; sonst keine lebhafte Bewegung.
II	20. Lbw.	4300	0.2724	Herbst	Kuhmilch 100.0–120.0 cc. Wasser 80.0– 60.0 cc. Nährzucker 4.0 g. täglich 6 mal, 3.5 stündlich	im allgemeinen sehr ruhig, nur ab und zu weinen.
III	41. Lbw.	6690	0.3657	Trühling	10% Kindermehl (Nestles)-lösung 210.0 cc. Nährzucker 10.5 g. täglich 6 mal, 4 stündlich	oft angestrengte Bewegungen.

Die Durchschnittsmenge pro Tag einzelner Nährstoffe in der aufgenommenen Nahrung:

Versuch.	Eiweiss g.	Fett g.	Kohlehydrat g.	Wärmemenge Cal.	Wasser cc.
I	16.56	17.36	49.74	417.5	1080.0
II	19.69	20.04	50.83	452.5	1035.0
III	12.53	7.19	151.92	680.4	1260.0

Die Durchschnittsmenge pro Kilo:

Versuch.	Eiweiss g.	Fett g.	Kohlehydrat g.	Wärmemenge Cal.	Wasser cc.
I	3.90	4.09	11.70	98.2	254.0
II	4.58	4.66	11.82	105.2	240.0
III	1.87	1.07	22.08	101.7	188.0

Die Nahrung im 3. Versuch war, wie ersichtlich in der obigen Tabelle, viel ärmer an Eiweiss und Fett, dagegen erheblich reicher an Kohlehydrat, als in den anderen 2 Versuchen. In diesen beiden war die Menge des Kohlehydrates ungefähr gleich, aber dieselbe des Eiweiss und Fettes im 2. Versuch ungefähr 15% mehr, als im 1.

Der Ansatz pro Tag war durchschnittlich wie folgend[32]:

Versuch.	I.	II.	III.
Fleischansatz. g.	+ 9.235	+18.647	−15.559
N } zum Fleischansatz. g.	+ 0.314	+ 0.634	− 0.529
C } zum Fleischansatz. g.	+ 1.011	+ 2.041	− 1.703
Fettansatz. g.	+ 5.784	+ 5.265	+12.614
C zum Fettansatz. g.	+ 4.415	+ 4.019	+ 9.629
berechnete Gesamtzunahme der Körpersubstanz.	+15.019	+23.912	− 2.945
wirkliche Körpergewichts-zunahme an der Wage. g.	+33.3	+37.5	−20.0

Umrechnet als Werte pro Kilo:

Versuch.	I.	II.	III.
Fleischansatz. g.	+ 2.17	+ 4.37	− 2.33
N } zum Fleischansatz. g.	+ 0.07	+ 0.15	− 0.08
C } zum Fleischansatz. g.	+ 0.24	+ 0.48	− 0.26
Fettansatz g.	+ 1.36	+ 1.22	+ 1.89
C zum Fettansatz. g.	+ 1.04	+ 0.93	+ 1.44
berechnete Gesamtzunahme der Korpersubstanz.	+ 3.53	+ 5.56	− 0.44
wirkliche Körpergewichts-zunahme an der Wage. g.	+ 7.8	+ 8.7	− 2.9

Man sieht also, dass ini 2. Versuch ein doppelt so grosser Ansatz der Muskelsubstanz eintrat, als im 1. Versuch. Aber in diesen beiden Versuchen war keine Differenz an Fettansatz zu constatiren, was uns schliessen lässt, dass die von organischen Substanzen bedingte Körpergewichts-zunahme im 2. Versuch hauptsächlich durch Fleischansatz stattfand. Im 3. Versuch, wo die Eiweisszufuhr am geringsten war,

fand trotz hinreichend grosser Gesamt-aufnahmecalorie ein Verlust an der Muskelsubstanz statt und verminderte sich das Körpergewicht trotz relativ starken Fettansatzes. Obwohl der Effect in den 3 Versuchen so verschieden von einander war, war aber keine grosse Differenz an der Energiemenge zu constatiren, welche zum Ansatz verbraucht wurde, wie es in der folgenden Tabelle steht. Dass trotzdem das

Versuch.	I.	II.	III.
Kalorienzufuhr pro Kilo.	98.2	105.2	101.7
Ausgenutzte Wärmemenge in Cal.	94.8	99.5	96.8
Stoffansatz in Cal.	15.3	16.5	15.0
Wärmebildung in Cal.	79.5	83.0	81.9
Verdampfungswärme in Cal.	58.0	29.5	34.3
Anteil der Verdampfungswärme in der Gesamtwärme-abgabe %	72.9	35.6	41.8

Körpergewicht im 1. Versuch vermehrt, dagegen im 3. Versuch vermindert wurde, zeigt also deutlich den grossen Einfluss der Eiweissaufnahme auf Körpergewichtszunahme. Weiter dass die Aufnahmekalorie im 1. Versuch 98.2 Kal. pro Kilo (etwa 1540 Kal. pro Quadratmeter), diejenige im 3. Versuch 101.7 Kal. pro Kilo (etwa 1860 Kal. pro Quadratmeter) war, trotzdem ihre Wirkungen auf das Körpergewicht in den beiden Versuchen sehr verschieden ausfielen, zeigt ebenso deutlich, wie stark das Mischungsverhältniss der Nährstoffe das Wachstum beeinflussen kann.

Unter der Gesamtwärmeausgabe betrug die Verdampfungswärme im 2. Versuch 35.6% und im 3. Versuch 41.8%, was ungefähr mit den Angaben der deutschen Autoren übereinstimmt. Der zu hohe Wert 73% im 1. Versuch aber kommt vermutlich von wiederholtem Schreien des Säuglings her.

Die Gasausgabe aus der Lunge und Haut war wie folgend:

Der Säugling schied aus		I. Versuch.	II. Versuch.	III. Versuch.
CO_2	pro Kilo in 24 Stunden.	29.45	31.42	32.89
	„ „ „ 1 Stunde.	1.23	1.31	1.37
	„ Qm „ „ „	19.25	20.67	25.07

Der Säugling schied aus		I. Versuch.	II. Versuch.	III. Versuch.
H_2O	pro Kilo in 24 Stunden.	96.92	49.25	57.12
	„ „ „ 1 Stunde.	4.04	2.05	2.38
	„ Qm „ „ „	63.36	32.40	43.53

Dass im 3. Versuch die CO_2-abgabe 25.07 pro Quadratmeter pro Stunde betrug und viel grösser als in den anderen beiden Versuchen war, kommt hauptsächlich von stärkeren Bewegungen, welche der Säugling lebhaft im wachen Zustande betrieb, obwohl auch Überwiegen des Kohlehydrates in der Nahrung daran beteiligt sein kann. Die Resultate im 1. und 2. Versuch stimmen mit den Angaben über ruhig liegende europäische Säuglinge überein. Die Menge der Wasserausgabe war sehr gross im 1. Versuch, nämlich 96.92% pro Kilo Tag, was wohl durch oftmaliges Schreien des Säuglings verursacht worden ist, die CO_2-ausgabe war trotzdem nicht besonders gross und es wurde relativ viel von der Aufnahme-calorie angesetzt; deswegen muss man annehmen, dass das Schreien, wenn nicht von stärkeren Bewegungen begleitet, zwar die Wasserausgabe vergrössert, aber nicht viel Kalorie beansprucht. Die Wasserausgabe im 2. und 3. Versuch liegt noch innerhalb der an gesunden europäischen Säuglingen beobachteten Grenzen, wenn sie auch ziemlich hoch ist, was vermutlich vom relativ kleinen Körpergewicht des Säuglings in Bezug auf Alter kommt.

V. Zusammenfassung und Schluss.

1) Der Wert des Energiebedarfs für japanische Säuglinge ist meiner Untersuchung nach viel kleiner als der bisher allgemein angenommene. Ob dieses Ergebniss der japanischen Rasse specifisch oder allen Rassen gemeinsam ist, ist noch fraglich, aber es fehlt allerdings nicht an europäischen Daten, welche nahe meinem Resultat stehen. Berücksichtigt man, dass auch bei unseren zu sorgfältig ernährten Säuglingen der Energiebedarf oft höher gefunden wird (scheinbare Erhöhung des Energiebedarfs), scheint es mir nicht ganz unwahrscheinlich, dass der höhere Wert für europäische Säuglinge auch von diesem Umstande herrühren und der echte Energiebedarf viel tiefer liegen kann.

2) Weil der Energiebedarf hauptsächlich sich proportional der Körperoberfläche verhält, ist es logisch, den Wert des ersteren nach der Grösse der letzteren zu bestimmen. Aber ein solcher Wert ist unbequem für practischen Zweck. Deswegen versuchte ich das Verhältniss zwischen dem Energiebedarf (Q) und Körpergewicht (G) in einer Formel ausdrücken, in welcher K eine Constante ist, nämlich

$$Q = K \frac{1}{\sqrt[3]{G}} \quad \text{.....(A)}$$

$$K = 105.55 - 138.85$$

oder

$$\log Q = k - \frac{1}{3} \log G \quad \text{.....(B)}$$

$$k = 20.23 - 2.143$$

Die graphische Darstellung der zweiten Formel ergibt eine Figur (Fig. III, S 196), welche das obengenannte Verhältniss zeigt, und woraus man leicht den Energiebedarf nach dem Körpergewicht suchen kann.

3) Die Werte des Energiebedarfs für verschiedene Körpergewichte sind wie folgend:

Körpergewicht.	Alter des gesunden Säuglings.	Energiebedarf pro Kilo. Maximum. Minimum.
2500 g	—	102.3—77 8
3000 „	—	96.3—73.2
4000 „	Ende des I Monats.	87.5—66.5
6000 „	„ „ IV „	76.4—58.1
7000 „	„ „ VIII „	70.9—53.9
9000 „	„ „ I Jahres.	67.3—50.7

4) Von der Gefahr der Überernährung ist es bisher viel von verschiedenen Autoren betont worden. In dem Fall, wo diese Überernähung eine zu starke Körpergewichtszunahme hervorbringt, ist es nicht schwer, die Gefahr vorzubeugen. Aber da, wo kein solcher Effect zu sehen ist, kann die Überernährung, wenn auch wirklich vorhanden, oft übersehen werden. Für diesen Fall sind meiner Untersuchung nach die folgenden Umstände besonders zu betonen:

a) Nach längere Zeit dauernder Aufnahme einer zu hohen

Energiemenge kann es vorkommen, dass das Körpergewicht auch bei Aufnahme von mehr als echtem Energiebedarf nicht mehr vermehrt oder sogar vermindert wird (scheinbare Erhöhung des Energiebedarfs). Diese Erscheinung kann nur kurz, ein bis zwei Tage, dauern oder länger, eventuell bis einige Wochen. Auf diesen bisher nicht viel beachteten Umstand muss es mehr Aufmerksamkeit gerichtet werden.

b) Mit Vergrösserung der Aufnahmecalorie innerhalb gewisser Grenzen verstärkt sich auch die Körpergewichtszunahme im allgemeinen. Wenn aber die erstere eine gewisse Grenze überschreitet, so kann dieser Effect ausbleiben oder sogar eine Körpergewichtsabnahme stattfinden. Diese Grenze aber scheint verschieden hoch je nach körperlichen Zuständen des Säuglings oder äusseren Factoren, wie Art der Nahrung, Mischungsverhältniss der Nährstoffe u. a. zu sein und ausserdem individuellen Schwankungen zu unterliegen.

c) Der Nutzeffect der Aufnahmecalorie (Verhältniss zwischen der Grösse der Arbeit und Körpergewichtszunahme einerseits und der Aufnahmecalorie andererseits) wird beeinflusst durch Mischungsverhältniss der Nährstoffe. Bei einem ungünstigen Mischungsverhältniss kann trotz hinreichender Energiemenge eventuell das Körpergewicht abnehmen. Darüber lässt sich folgendes nach meiner Untersuchung sagen:

i) Eiweiss: Unter den Nährstoffen beteiligt sich das Eiweiss am meisten an der von organischen Substanzen bedingten Köpergewichtszunahme; deswegen ist die länger dauernde Ernährung mit dem eiweissarmen Kindermehl nicht vorteilhaft, auch wenn man von etwaigem Schaden dieser Ernährungsweise absieht.

ii) Kohlehydrat: Es kommt öfters vor, dass die Armut an Kohlehydrat (incl. Zuckerarten) in der Nahrung Seifenstuhl verursacht und deswegen das Körpergewicht abnehmen lässt. In solchem Fall ist es gefährlich, die Aufnahmecalorie einfach wegen Ausbleibens der Körpergewichtszunahme zu vermehren. Andererseits können eventuell die Zuckerarten nutzlos für Ernährung sein, denn kommt es auch vor, dass einfache Ausschaltung derselben von einer Nährmischung, welche sonst unverändert bleibt, das Körpergewicht zunehmen lässt.

iii) Fett: Der kalorische Nutzeffect des Fettes scheint im allgemeinen sehr gering zu sein, und dadurch kann das Fett den Nutzeffect der Gesamtaufnahmecalorie verkleinern.

iv) Reisbrei: Bei Anwendung des Reisbreis kann die Körper-

gewichtszunahme durch eine viel geringere Kalorie, als sonst erzielt werden.

5) Je grösser die Aufnahmekalorie, desto stärker ist die Körpergewichtszunahme innerhalb einer gewissen Breite und ebenso die dabei auftretenden Schwankungen der Körpergewichtscurve. In einem solchen Zustand scheint ein sonst unschädlicher Factor leicht einen Gewichtssturz hervorrufen zu können.

6) Die Ausgabe des Wassers und der Kohlensäure durch die Lunge und Haut verhält sich beim japanischen Säugling ungefähr gleich wie beim europäischen.

7) Das Schreien scheint, wenn nicht von stärkeren Bewegungen begleitet, fast nicht den Kalorienverbrauch zu vermehren, aber die Wasserverdampfung aus der Lunge und Haut und der Anteil derselben an der Gesamtwärmeausgabe werden dadurch vergrössert.

Zum Schluss sei es mir erlaubt, meinen herzlichsten Dank Herrn Prof. S. Ito, meinem verehrten Chef, für seine Anregung und Leitung zu dieser Arbeit und ebenso Herrn Prof. M. Ishihara, Director des physiologischen Instituts, für manche Hilfleistung auszusprechen.

Literatur.

1) Yano; Über den Kalorienbedarf des japan. Flaschenkindes. Sika-Sasshi (Zeitschr. f. Kinderh. japan.) 1913.

2) Heubner, O.; Energiebilanz des Säuglings. Zeitschr. f. diät. u. physik. Th., Bd. 5 (1902).

3) Langstein u. Meyer; Säuglingsernährung und Säuglingsstoffwechsel. II u. III Aufl. (9114).

4) Mishima; Das Wachstum des gesunden japan. Kindes (japan.) Sika-Sassi, p. 87–88, 1902.

5) Meeh, K.; Oberflächenmessungen des menschl. Körpers. Zeitschr. f. Biol., Bd. 15. (1879).

6) Lissauer, W.; Über Oberflächenmessungen an Säuglingen und ihre Bedeutung für den Nahrungsbedarf. Jahrb. f. Kinderh., Bd. 58. (1903).

7) Niemann, A.; Der Gesamtstoffwechsel eines künstl. genährten Säuglings mit Einfl. des repirat. Stoffwechsels. Jahrb. f. Kinderh., Bd. 74. (1911). SS. 22–70, 237–251, 650–683.

8) Heubner, O.; Ein weiterer Beitrag zur Kenntniss der Energiebilanz beim Säuglings. Jahrb. f. Kinderh., Bd. 61. (1905).

9) Benedict and Talbot; Gaseous metabolism of Infants, Pub. Carnegie Inst., Wash., No. 201. (1914).

10) Yano; Beobachtungen an einem lebensschwächlichen Frühgeburten. Sika-Sasshi (japan.) 1911.

11) Oppenheimer, K.; Über den Nahrungsbedarf künstl. ernährter Säuglinge. Arch. f. Kinderh. Bd. 50. (1909).

12) Heubner, O. u. W. Heubner; Zur Lehre von der energetischen Bestimmung des Nahrungsbedarfs beim Säuglinge. Jahrb. f. Kinderh., Bd. 72. (1910).

13) Czerny u. Keller; Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörung u. Ernährungstherapie. (1905).

14) Noorden; Handbuch d. Pathol. des Stoffwechsels. 2. Aufl. I. (1906).

15) Richter; Stoffwechsel u. Stoffwechselkrankheiten 2. Aufl. (1911).

16) Yano; Versuche über Resorption bei acuten Infectionskrankheiten während der Reconvalescenz (japan.) Festschr. z. 10-jähr. Stiftungsfeier d. Kaiserl. Universitäts-Kinderklinik zu Kyushu. 1915.

17) Rubner, Max.; Die Bedeutung der Oberflächenentwickelung für die Grösse des Stoffwechsels. Zeitschr. für Biol. Bd. 21. (1883).

18) Oppenheimer, K.; Uber das Verhältniss des Nahrungsbedarfes zu Körpergewicht und Körperoberfläche beim Säuglinge. Zeitsch. f. Biol. Bd. 42. (1910).

19) Schlossmann, A. u. H. Murschhauser; Der Grundumsatz und Nahrungsbedarf des Säuglings gemäss Untersuchungen des Gasstoffwechsels. Biochem. Zeitschr. Bd. 26. (1910) u. Bd. 8. (1909).

20) Schlossmann, A.; Beiträge zur Physiologie der Ernährung des Säuglings. Arch. f. Kinderh. Bd. 53. (1910).

21) Cramer, H.; Zur Stoffwechselgleichung beim Neugeborenen. Arch. f. Kinderh. Bd. 32. (1901).

22) Langstein, Leo.; Die Energiebilanz des Säuglings. Ergebnisse d. Physiol. 4. Jg. I–II Abt. (1905).

23) Kassowitz, Max,; Der grössere Stoffverbrauch des Kindes. Zeitsch f. Kinderh. Bd. 5. (1813).

24) Meyer, L. F.; Über den Wasserbedarf des Säuglings. Zeitschr. f. Kinderh. Bd. 5. (1913).

25) Finkelstein; Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. I Hälfte. (1905).

26) Yano; Über den Respirationsapparat der kaiserl. Universitäts-Kinderklinik zu Kyushu (japan.). „Kinsei-igaku". 1916.

27) Treadwell; Lehrbuch d. analyt. Chemie, Bd. II, 5. Auflage. P. 465.

28) Mohl-Beuttenmüller; Der Methodik der Stoffwechseluntersuchungen (1911). p. 9.

29) Schlossmann, A.; Calorimetrische Untersuchungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37. (1903).

30) Mariott, W. M.; Review oft he Literature on the Metabolism of normal infants. Amer. Journ. of Dis. of Childr. Vol. XII. (1916).

31) Talbot, F. B.; Twenty-four-hour metabolism of two normal infants with special reference to the total energy requirements of infants. Amer. Journ. of Dis. of Childr. Vol. XIV. (1917).

22. 23.

22. 23. 24. 25.

大正九年一月十七日印刷
大正九年一月二十日發行

編纂兼發行者
九州帝國大學醫學部

印刷者
大久保秀次郎
東京府北豐島郡巢鴨町三丁目拾番地

印刷所
株式會社東京築地活版製造所
東京市京橋區築地二丁目十七番地

賣捌所
丸善株式會社
東京・大阪・京都・福岡・仙臺

Gift
1921 37

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISERLICHEN UNIVERSITÄT KYUSHU.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND V.
HEFT III.
SCHLUSS DES BANDES.
1920.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISERLICHEN UNIVERSITÄT KYUSHU.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND V
HEFT III.
SCHLUSS DES BANDES.
1920.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

INHALT.

Band V. Heft I.

I. **On Blastomycotic Meningitis.**
By Nobukichi Watanabe, M. D. 1

II. **Ueber den Wert der pathologischen Veränderungen der Leber als Aetiologie der Magen- und Darmgeschwüre.**
Von Dr. Tokumatsu Iwasaki, Assistenten der Klinik. 17

III. **Ueber das Vorkommen der halmlosen Tetragenaamoeba, einer neuen Amoebenart. Mitteilung I.**
Von Dr. Sōhei Shimura, Assistenten der Klinik... . 27

IV. **Ueber die Encystierung der Dysenterieamoeben in vitro.**
Von Dr. Kasuyoshi Yoshida, Assistenten der Klinik. 49

Heft II.

V. **Mitteilung über die Aetiologie, Epidemiologie und Pathologie der "Nanukayami (Siebentagefieber)"**
Von A. o. Prof. Dr. Yutaka Ido, Dr. Hiroshi Ito, Dr. Hidetsune Wani, Dr. Kikuso Okuda und Dr. Rokuro Hōki, Assistenten der Klinik 81

VI. **Die Zweite Mitteilung über die Aetiologie der Nanukayami (Siebentagefieber).**
Von A. o. Prof. Dr. Yutaka Ido, Dr. Hiroshi Ito und Dr. Hidetsune Wani, Assistenten der Klinik. . . . 115

VII. **Zur experimentellen Erzeugung des Gallenblasenhydrops.**
Von Dr. R Toida, Dozent an der Klinik. 131

VIII. **Bakteriologische Untersuchungen des Gallenblaseninhaltes bei Cholelithiasis**
Von Dr. R. Toida, Dozent an der Klinik. 145

IX. **Die energetische Betrachtung über den Stoffwechsel des japanischen Säuglings.**
Von Dr. R. Yano, A. o. Professor. 189

Heft III.

X. **Studien über die Transplantation der gut- und bösartigen Hühnergeschwülste.**
Von Dr. Kokitu Yamamoto. 209

XI. **Ueber sog Ulcus rodens vulvae.**
Von Dr. Shoji Kusuda, A. o. Professor der Klinik. . 235

XII. **Ueber traubenförmiges Kystom.**
Von Dr. Shoji Kusuda, A. o. Professor der Klinik. . 307

XIII. **Ueber die Herkunft des Präzipitates bei der Präzipitinreaktion**
Von Dr. Kyoyetsuro Fujiwara. A. o. Professor. . . 325

XIV. **Experimentelle Untersuchung der Beschädigung des Gehörorgans durch die Kongestion zum Kopfe.**
Von Dr. Taro Matsui, Direktor der Klinik. 335

Aus dem pathologisch-anatom. Institut und der I. chirurg. Klinik der
Kaiserlichen Universität zu Fukuoka, Japan.
(Direktor: Prof. Dr. H. Nakayama.)
(Direktor: Prof. Dr. H. Miyake.)

Studien über die Transplantation der gut- und bösartigen Hühnergeschwülste.

von

Dr. **Kōkitu Yamamoto.**

Inhalt.

Einleitung.
Impfmethode.
Implantation von gutartigen Geschwülsten.
Transplantation des Lipoms.
Implantation des reinen Fibroms.
Impfversuch mit Myom.
Uebertragungsversuche mit Angiomen und Adenomen.
Epikrise.
Implantation von bösartigen Geschwülsten.
Implantation von bösartigen Geschwülsten mit negativem Erfolge.
1) Implantation des Rundzellensarkoms.
2) Implantation des Lymphosarkoms.
3) Implantation der Thymusgeschwulst.
4) Implantation des Karzinoms.
1. Mammakarzinom der Hündin.
2. Hühnerkarzinome.
Transplantation von übertragbaren Geschwülsten.
A. Stamm 1. (Der 1. Kyudai Stamm).
B. Stamm 3. (Der 3. Kyudai Stamm).
C. Stamm 4. (Der 4. Kyudai Stamm).
Impfversuche mit den einzelnen verimpfbaren Geschwulststämmen.
Veränderungen im histologischen Bild bei Virulenzsteigerung der verimpfbaren Geschwülste.

Impfversuche zwischen verschiedenen nicht- und verimpfbaren Geschwülsten.

1. Implantation von gutartigem Geschwulstgewebe in nicht verimpfbare, bösartige Geschwülste und umgekehrt.
2. Implantation von verimpfbarem Geschwulstgewebe in nicht verimpfbare Geschwülste und die die letzteren tragenden Tierkörper.
3. Implantation von nichtverimpfbaren bösartigen Geschwülsten in einen schon vorhandenen verimpfbaren Tumor.
4. Impfversuch zwischen 2 verimpfbaren Geschwülsten.

Schlussfolgerungen.

Einleitung.

Bei der Transplantation der Geschwülste, insbesondere der gutartigen, handelt es sich wahrscheinlich um eine Art von Gewebstransplantation, wobei aber das überpflanzte Gewebsstück sich an der betreffenden Stelle nicht nur an Leben erhalten, sondern auch fortdauernd weiter wachsen muss, indem dieser letztgenannte Prozess der Geschwulst eigentümlich ist. Dazu kommen bei den bösartigen Geschwülsten Kachexie, Metastasenbildung usw in Frage.

Welche Arten von Geschwülsten lassen sich übertragen? Die Frage lässt sich nur auf experimentellem Wege beantworten, und mein Bestreben ging dahin, dies an einem möglichst umfangreichen Materiale zu tun. In anderthalb Jahren, während ich mein Thema bearbeitete, wurden mir aus verschiedenen Gegenden durch freundliche Vermittelung verschiedener Herren 61 Fälle von Spontantumoren bei Geflügeln und 2 bei Säugetieren eingeliefert. Die in meinem Besitz gelangten Tumorarten umfassen fast alle Arten. Nur fehlen Endotheliome und Teratome.

Unter den Fällen finden sich 4 Stämme von verimpfbaren Hühnergeschwülsten.

Impfmethode.

Anfangs verwendete ich bei meinen Versuchen alle möglichen Transplantationsmethoden, als da sind die subkutane, die intraperitoneale und die intrahepale Implantation von Gewebsstückchen, weiter die intravenöse und die intralienale Injektion von Tumorbrei. Jetzt aber bediene ich mich am liebsten der subkutanen Implantation,

weil man hierbei nicht nur oft deutliche Resultate erzielt, sondern den Verlauf auch gut verfolgen kann. Nach dieser Methode machte ich einen kleinen Schnitt und führte mittels Pinzette in die Wunde ein 1/2 reiskorngrosses Gewebsstückchen ein. Darauf verschob ich das Stückchen einige Zentimeter nach irgend einer Richtung hin, um es von der Wunde zu entfernen, und legte zuletzt eine Naht an.

I. Implantation von gutartigen Geschwülsten.

Transplantation des Lipoms.

Mein Material bestand hier aus 3 Spontantumoren von Hühnern und 1 von Meerschweinchen, welche Tumoren alle histologisch als Lipome diagnostiziert worden waren. Diese Tumoren wichen im Bau in nichts vom menschlichen Lipome ab. Beim ersten Hühnerlipome handelte es sich um eine etwa pflaumengrosse, weiche lappig gebaute Geschwulst, die in der Analgegend im subkutanen Gewebe sass. Der zweite Tumor stellte eine sperlingseigrosse, plattkuglige, lappig gebaute, weiche Geschwulst dar, die ihren Sitz in der Gegend des 2. Fussgelenkes hatte. Der dritte Tumor von etwa Taubeneigrösse war wie die eben erwähnten zwei Tumoren beschaffen und befand sich im subkutanen Fettgewebe am Unterleibe.

Der histologische Befund der Tumoren.

Die Tumoren imponieren im Bau als typische Lipoblastome. Die Fettzellen, die den Hauptbestandteil der Tumoren ausmachen, weichen bis zu einem gewissen Grade vom normalen Zustande der physiologischen Fettzellen ab. Sie sind von wechselnder Grösse. Daneben befinden sich in der Umgebung des Septumbindegewebes meist sogenannte lipoblastische Zellen, die einen grossen Kern und reichliches Protoplasma zeigen. Fettröpfchen fehlen noch. Ausserdem zeigen sich hie und da einige noch nicht reife, im Übergang befindliche junge Fettzellen.

Bei dem Meerschweinchenfalle handelte es sich um einen faustgrossen, plattkugligen, blutreichen Tumor. Bei der Entdeckung des Tumores war dieser nur etwa kleinfingerspitz gross. Im Verlauf von 3 Monaten wuchs die Geschwulst zu Faustgrösse heran, was das Tier derart beeinflusste, dass es an Entkräftung zu Grunde ging.

Das Schnittpräparat zeigte das typische Geschwulstbild eines Lipoms. Charakteristisch waren das reichliche Kapillarennetz und die lipoblastischen jungen Zellen.

Die Implantation von Hühnerlipomgewebsstückchen wurde mehrmals ausgeführt, aber immer mit negativem Erfolge. Die Resorption fand so schnell statt, dass schon nach 3 Wochen fast alles übertragene Gewebe verschwunden war.

Beim Meerschweinchenfalle hatte es den Anschein, als ob sich das implantierte Gewebe innerhalb zweier Wochen etwas vergrössere. Aber nach einem Monate war alles resorbiert.

Implantation des reinen Fibroms

Das Material stammte in allen 3 Fällen von Hühnern. Zwei Fälle stimmten merkwürdigerweise darin überein, dass bei beiden Hühnern je ein kleiner, etwa

taubeneigrosser Tumor symmetrisch an beiden Seitenbrüsten sass, während noch je ein anderer grösserer, etwa hühnereigrosser Tumor ebenfalls symmetrisch pendelnd an beiden Seitenbauchdecken anhing.

Histologisch unterschied sich die Geschwulst nicht vom menschlichen Fibrom und wies ein faserreiches, dagegen zellenarmes Bild auf.

Beim dritten Falle handelte es sich um einen faustgrossen, solitären Tumor, der von der linken Schultergegend ausgegangen war. Histologisch wurde er als zellenreiches Fibrom diagnostiziert.

Nicht nur war die Uebertragung dieser Fibrome auf andere Tiere von negativem Erfolge, sondern auch alle Autoimplantationen fielen negativ aus.

Impfversuch mit Myom.

Transplantation von Muskelgewebe ist eine alte Sache, aber die von Muskelgeschwulstgewebe dagegen ist neu.

Ich benutzte, wie unten geschildert ist, 2 Hühnermyome als Impfmaterial, leider aber trotz mehrmaliger Versuche in jedem Falle ohne jeden Erfolg.

Fall 1. Ein über hühnereigrosser Tumor, ausgegangen vom Eileiter, platt kuglig gestaltet und elastisch weich. Die weisse Schnittfläche zeigt sich unregelmässig kreuzende Faserbündel.

Fall 2. Der Tumor war so gross wie ein kleines Hühnerei, im übrigen aber von gleicher Beschaffenheit wie die anderen Myome.

Histologisch handelte es sich bei jedem Tumore um ein typische Leiomyom, das sich aber insofern vom menschlichen Myom unterschied, als sich an mehreren Arterien die muskuläre Media ausserordentlich verbreitert hatte und diffus ins Myomparenchym überzugehen schien, was wohl die Deutung zulässt, dass hier die Myombildung nicht von einem Punkte, sondern von der Mediamuskulatur eines bestimmten Arteriengebietes ausgegangen ist.

Zur Resorption war immer ein Monat erforderlich. Das übertragene Gewebe zeigte hyaline Entartung und wurde von dem umgebenden Muttergewebe als Fremdkörper bekämpft.

Uebertragungsversuche mit Angiomen und Adenomen.

Fall 1. Ein Angiom, das vom Mesenterium ausgegangen und fast hühnereigross und birnförmig gestaltet war. Auf der Schnittfläche des Tumors erblickte man einen mit thrombosenähnlichen Blutmassen gefüllten Zystenraum von fast 2,8 cm Durchmesser, an anderen Stellen mehrere kleine Bluträumchen und zwar in so reichlichem Fettgewebe, dass man den Tumor ein Lipoangiom hätte nennen können. Die Geschwulst war als Ganzes vom Peritoneum umhüllt und fand sich streng auf die Mesenterialblätter beschränkt.

Histologisch handelte es sich um ein typisches Hämangiocavernom, das in seinen jüngeren Partien mit vielen Fettgewebselementen zusammenhing.

Fall 2. Stellte ein reines Adenom oder eine knotige Hypertrophie der Leber dar. Die Geschwulst nahm fast die ganze Leber ein.

Histologisches: Alle Acini der Geschwulst bestehen aus Parenchymzellen, die an Zahl die normalen Leberzellen übertreffen und tiefer als diese gefärbt sind.

Alle Uebertragungsversuche mit den obigen Geschwülsten fielen negativ aus.

Epikrise:

Alle Transplantationen von gutartigen Geschwülsten, wie Lipomen, Fibromen, Myomen, Angiomen und Adenomen waren bei meinen Experimenten von negativem Erfolge begleitet, selbst die Implantation in die Operationswunde und die homoplastische Uebertragung. Eine Kernteilungsfigur war nur innerhalb weniger Tage nach der Implantation nachweisbar. Das übertragene Gewebe entartete teils körnig, teils hyalin und verschwand gleich einem Fremdkörper aus dem reaktiv gewucherten Granulationsgewebe des Mutterbodens.

II. Implantation von bösartigen Geschwülsten.

Bei den bösartigen Geschwülsten in meinem Materiale handelte es sich um Hühnersarkom und Hühnerkarzinom und um einen Fall von Mammakrebs bei einer Hündin. 4 Fälle von Hühnersarkom liessen sich mit Erfolg implantieren, wovon ich in einem besonderem Kapitel später berichten werde.

Implantation von bösartigen Geschwülsten mit negativem Erfolge.

1) Implantation des Rundzellensarkoms.

Von 9 Fällen von Rundzellensarkom ist Folgendes kurz zu berichten:

Zwei davon stammten von der Kopfhaut, zwei vom Gesicht, drei von Brust und Bauch und je eins vom subserösen Gewebe des Dickdarms und der Appendix. Klinisch und histologisch waren die benachbarten Gewebe infiltriert und destruiert, indem sie weiter Metastasen (beim Huhne relativ seltener als beim Menschen) bildeten und endlich nach relativ raschem Verlaufe den Tod des betreffenden Tieres verursachten.

Histologisch kommen dieselben rundlich gestalteten Geschwulstzellen wie beim Menschen in Frage, ohne Beimischung von Elementen, wie sie bei der entzündlichen Infiltration im Gewebe auftreten. Die Kapillaren sind durch eine kaum sichtbare, dünne Wand ausgezeichnet, wie eine solch auch dem Menschensarkome eigentümlich ist.

Wegen der Seltenheit werde ich das Appendixsarkom als interessanten Fall relativ genau beschreiben.

An der Spitze eines Wurmfortsatzes befand sich eine etwa hühnereigrosse, kuglig gestaltete Geschwulst von relativ glatter Oberfläche, gelblich weisser Farbe und schwach elastischer Konsistenz. Auf der Schnittfläche war ein schmales längliches Lumen zu erkennen, und zwar parallel längs der längsachse. Dieses Lumen sass seitlich und ging direkt in das normale Appendix-lumen über. An einigen Stellen zeigte es nekrotische Herde und Kalkablagerung.

Histologischer Befund: Die Geschwulst besteht aus mittelgrossen Rundzellen, die chromatinarm sind und eine schmale Protoplasmazone besitzen. Sie lagern dicht neben

einander, sodass feine Bindegewebsfasern nur stellenweise in spärlicher Menge nachweisbar sind. Ein grosser Teil der Gefässe imponiert als Endothelröhrchen, die unmittelbar ins Geschwulstparenchym eingebettet sind. Entsprechend der Wand des früher erwähnten Lumens findet sich eine Schleimhautschicht mit noch färbbarer, meistens scheinbar gesunder Epithelbekleidung vor, woraus man erkennt, dass sich an den betreffenden Stellen kein besonderer katarrhalischer Vorgang abgespielt hat, den man als aetiologisches Moment bei der Tumorbildung auffassen könnte. Zwischen den Geschwulstzellen sieht man stellenweise versprengte Muskelfasern, welche die Reste der Muskelschicht der Appendixwand sein dürften. Dazu kommen einige Blutungsherde, in deren direkter Nähe Eosinophilie zu finden ist.

In der folgenden Tabelle sind die Resultate der Uebertragung samt dem klinischen und pathlogischen Befunde kurz angegeben.

Nr.	Zeit d. Entdeckung.	Geschlecht.	Sitz d. Tumores.	Grösse.	Metastase u. lokaler Befund.	Histolog. Diagnose.	Resultat d. Impfung.
1.	20/7, 16.	♀	Unterhaut d. l. Brust.	Hühnereigross.	Metas.: frei. Geschwür: frei.	Grosszellige Rundzellensarkom.	Negativ.
2.	14/10, „	♂	Unterhaut d. Kopf.	Taubeneigross.	Metas.: 2, v. Erbsengrösse.	Wie oben.	Negativ.
3.	12/12, „	♂	Haut u. Unterhaut d. Kopf.	Taubeneigross.	Metas.: frei. Geschwür: vorhanden.	Wie oben.	Negativ.
4.	15/12, „	♀	Dickdarm wand.	Anderthalb hühnereigross.	Frei	Wie oben.	Negativ.
5.	15/12, „	♀	Spitze d. Appendix.	Klein hühnereigross.	Frei	Kleinzellig. Rundzellensarkom.	Negativ.
6.	9/1, 17.	♀	Haut u. Unterhaut v. Brust u. Bauch.	5 cm. 5 cm. 2 cm.	Grosses Geschwür.	Grosszelliges Rundzellensarkom.	Negativ.
7.	9/1, „	♀	Haut u. Unterhaut d. Halses.	Pflaumengrösse.	Metas: frei.	Wie oben.	Negativ.
8.	6/3, „	♂	Haut, Unterhaut u. Knochen d. Kopfes.	Zweisenstückgross.	Metas. in Leber, Geschwür vorhanden.	Wie oben.	Negativ.
9.	1/5, „	♀	Haut, Unterhaut u. Muskel v. Bauch.	Kleinhühnereigross.	Frei	Kleinzelliges Rundzellensarkom.	Negativ.
10.	10/9, „	♀	Haut, multipel.	Kugel v. 3cm. Durchmesser, bis erbsengross.		Grosszelliges Rundzellensarkom.	Negativ.
11.	1/10, „	♂	Haut, Unterhaut d. Gesichts.	Zwischenstückgross.	Unklar.	Wie oben.	Negativ.
12.	10/10, „	♀		Hühnereigross.		Kleinzelliges Rundzellensarkom.	Negativ.

Aus dieser Tabelle ersieht man, dass die Uebertragung von Rundzellensarkom fast immer negative ausfiel. Ich fand nur einen Fall von Sarkom, der obgleich nur schwach virulent, sich nicht allein durch mehrere Generationen, sondern auch in einem kleinen Prozentsatze fortpflanzen liess. Diesen Fall habe ich später beschrieben, und er findet sich daher nicht in der obigen Tabelle.

Warum ist nun das Rundzellensarkom trotz seiner Bösartigkeit so schwer zu implantieren? Bisher hat noch niemand auf die Frage eine richtige Antwort geben können. Aber nach meiner Erfahrung ist es sehr wahrscheinlich, dass die Bösartigkeit des Sarkoms nicht so sehr auf der Widerstandsfähigkeit der Geschwulstzellen, als vielmehr auf der starken Wucherungsenergie derselben beruht. Für eine intensiv vor sich gehende Zellteilung ist Ernährung nötig. Aber diese dürfte anfangs auf dem Boden, wohin die Implantation stattfindet, nur mangelhaft sein, sodass die Geschwulstzellen nicht mehr wuchern können, sondern vor ihrer Vermehrung schon zugrunde gehen. Dahingegen könnte sich eine noch widerstandsfähigere Zelle, der eine geringe Ernährung genügt, wie z. B. die Zelle des Spindelzellensarkoms auf dem fremden Boden, auf den sie übertragen worden, am Leben erhalten. Die histologische Untersuchung spricht für die Richtigkeit dieser Vermutung, indem nämlich die Zellen des überimpften Sarkomgewebes schon 50 Stunden nach der Impflantation Atrophie des Zellprotoplasmas und Piknose, aber keine Teilungserscheinungen aufweisen.

2) Implantation des Lymphosarkoms.

Bei den Hühnern gibt es einen Tumor, der sich klinisch und histologisch als echtes Lymphosarkom diagnostizieren lässt und noch einen zweiten, der eine aleukaemische Lymphohyperplasie darstellt. Ich teile sowohl meine 6 Fälle von echtem Lymphosarkom als auch die nicht wenigen pseudoleukaemischen Tumoren mit, sowie die Beziehungen zwischen dem Wesen der beiden Krankheiten. Meiner Meinung nach gibt es beim Hühnerlymphosarkom immer einen primären Herd. In einem meiner Fälle war es eine etwas über

faustgrosse, weiche, mehr höckrige, aber kuglige Geschwulst. Der Tumor kann natürlich von da aus in der Peritonealhöhle, in der Leber und Milz usw weisse Knoten von verschiedener Grösse bilden, die von der Umgebung scharf abgegrenzt sind, nämlich Metastasen. Demgegenüber fehlt bei der Pseudoleukaemie der primäre neoplastische Herd. In der Leber und Milz und daneben in anderen Organen zeigen sich bald mehr infiltrative, bald mehr zirkumskripte, charakteristische multiple Herdbildungen.

Diese Verschiedenheit im makroskopischen Befund lässt an keine innigen Beziehungen zwischen beiden Krankheitsprozessen denken, und doch handelt es sich unter dem Mikroskop um histologisch identische Tumoren. Diese mikroskopische Tatsache macht es mir wahrscheinlich, dass die Pseudoleukaemie und die Lymphosarkome (wenigstens in deren generalisierter Form, der sogen. Lymphosarcomatosis) identische Prozesse darstellen.

Diese Hypothose lässt sich auch zur Beantwortung der Frage heranziehen, warum (nach Literaturangaben) bei Hühnergeschwülsten (Sarkomen!) Milzmetastasen, die beim Menschen so selten, sehr häufig sind.

Wenn man für jede Geschwulst einen Erreger vermuten könnte, so wäre beim Lymphosarkom seine Existenz am wahrscheinlichsten. Es gibt nämlich eine tuberkulöse Lymphdrüsenhypertrophie, deren Erreger natürlich bekannt ist, die einer gewissen Art von Lymphosarkom so ähnelt, dass es oft schwer ist, die beiden Tumoren zu differenzieren.

Von diesem Gesichtspunkte aus erwartete ich eine leichte Uebertragbarkeit des Lymphosarkoms. So stellte ich mit möglichst vielen Tieren Versuche an, bei jedem Fall von Lymphosarkom 20–30, und zwar unter Verwendung verschiedener Methoden, wie der subkutanen, intravenösen, intrahepatischen Injektion usw Leider blieben meine Bemühungen stets völlig erfolglos.

Kurze Zusammenstellung der klinischen Befunde und der Resultate der Impfversuche.

Morphologie usw.

Fall.	Datum d. Entdeckung.	Geschlecht.	Prim. Herd d. Geschwulst.	Grösse d. Haupttumor.	Metastase.
1.	25/12, 16.	♂	—	Hühnereigross.	Leber, (multipel) Milz. („) Grösse bis erbsengross.
2.	5/5, 17.	♀	L. Schultergelenkgegend.	Hühnereigross.	Unterhaut d. 1. 2. Flügelgelenkgegend, Leber.
3.	15/5, „	♀	Leber.	Hühnereigross.	Leber, (multipel) Milz. („)
4.	13/3, „	♀	Unterhaut d. r. Glutaealgegend.	Hühnereigross.	Leber, („) Milz. („) Peritoneum („)
5.	1/4, „	♀	—	Fünfrinstückgross.	Leber, („) Milz. („) Niere. („)
6.	6/2, „	♀	Grenzpartie d. r. Hals u. d. Schulter.	Kinderfaustgross.	Haut („) Eingeweide frei.

Transplantation.

Zahl d. Versuchstiere.	Art u. Weise d. Impfung.	Resultat.
Fall 1. 23	Implantation d. Gewebsstückchens in d. Unterhaut. Intravenös. Injektion d. Tumorbrei. Intrahepal. „ „ „ Intraliental. „ „ „ Intrapleural. „ „ „ Intraperitoneal. „ „ „	Negativ.
Fall 2. 23	Wie Fall 1.	Negativ.
Fall 3. 23	Wie Fall 1.	Negativ.
Fall 4. 23	Wie Fall 1.	Negativ.
Fall 5. 23	Wie Fall 1.	Negativ.
Fall 6. 23	Wie Fall 1.	Negativ.

Der histologische Befund des Gewebsstückchens, welches anderen Tieren in die Unterhaut überimpft wurde, war teils gleich dem beim Rundzellensarkome, teils jedoch verschieden. Die Verschiedenheit bestand darin, dass einige Tage nach der Impfung eine autolytische Erscheinung, welche dem Rundzellensarkome abgeht, auftrat, die eine rasche Abnahme der Färbbarkeit des Gewebes bedingte.

Die Resorptionsdauer ist kürzer als bei anderen Geschwülsten, womit sich vielleicht erklären lässt, dass dieses Lymphom noch schwieriger als andere Geschwülste zu übertragen ist.

3) Implantation der Thymusgeschwulst.

Am 12. Dezember 1916 wurde mir eine ausgewachsene, aber mässig abgemagerte Henne mit einem Tumor an der Brust eingeliefert.

Zu Anfang der Beobachtung war der Tumor etwa hühnereigross, elastisch weich und lag pendelförmig herunterhängend in der Subkutis vor dem Sandmagen. Metastasen fehlten.

Im Verlaufe von etwa 20 Tage wuchs der Tumor zu doppelter Grösse heran, wobei der Organismus des Tieres stark konsumiert wurde. Vor dem Exitus wollte ich einen kleinen Teil des Geschwulstgewebes zur Anfertigung eines histologischen Präparats exstirpieren, musste aber wegen kolossaler, unstillbarer Blutung nach dem Keilschnitte den Tumor total entfernen. Die Operation verlief günstig und im Verlaufe trat ohne Komplikation Genesung ein.

Die Dimensionen des exstirpierten Tumors waren 8,5 cm × 6,0 cm × 4,0 cm. Das Gewicht belief sich auf 130.0 gr. Die Konsistenz war elastisch weich, die bindegewebige Kapsel dünn und schwer abziehbar. Die Oberfläche zeigte mehrere Furchen, in denen relativ grosse Gefässe verliefen. Auf der Aequatorschnittfläche liessen sich deutlich eine periphere und eine zentrale Zone unterscheiden. Die Grenze zwischen beiden Zonen war relativ scharf, aber unregelmässig und wies mehrere stecknadelkopf- bis erbsengrosse Cystchen auf.

Histologisch ist Folgendes hervorzuheben:

1. Die periphere Zone besteht im ganzen wie bei dem normalen Organe aus den Azini, die bei schwacher Vergrösserng eigentümlich mosaikartig erscheinen, was durch die Ueberlegenheit entweder der sich dunkler färbenden kleinen oder sich blasser färbenden grösseren Parenchymzellen in jedem einzelnen Acinus bedingt ist. Ausserdem sind zwischen solchen Parenchymzellen vereinzelte, manchmal jedoch ziemlich zahlreiche Myoidzellen sichtbar.

2. Grenzzone: In dieser Zone kommen überraschenderweise mehrere perlenhaltige kankroide, oft verzweigte Zellstränge in dem kleinen thymuszellenlosen oder -armen, ziemlich gewucherten Reticulumgewebe zum Vorschein, die nichts anders als gewucherte grosse Thymusepitelien sind.

Die Hassalschen Körperchen sind hier nicht nur sichtbar, sondern auch stark hyperplastisch und zeigen zum Teil cystische Entartung.

3. Zentralpartie: Hier findet man weder Zellstränge noch kleine Thymuszellen, sondern nur mässig gewuchertes Reticulumgewebe mit einigen Resten von Hassalschen Körperchen und multiple, oft ausgedehnte nekrotische Herde.

Epikrise:

Es scheint hier keine echte Geschwulst, sondern nur eine hochgradige Hyperplasie des Thymus vorzuliegen. Bei der hochgradigen Vergrösserung wurde die Zentralpartie schlecht ernährt und fiel infolgedessen der Degeneration und Nekrose anheim, da die ernährenden Gefässe hauptsächlich in der Oberfläche verlaufen. Da aber die verschiedenen Gewebe diese Ernährungsstörungen verschieden vertragen, so entstand das obenerwähnte Bild.

Die subkutane Implantation fiel völlig erfolglos aus. Ein etwa doppelterbsengrosses Gewebsstück wurde bald nach der Operation in die frische Wunde gebracht und diese vernäht. Aber nach 2 Monaten war es vollständig resorbiert.

4) Implantation des Karzinoms.

Das Material umfasst einen Fall von Mammakarzinom bei einer Hündin, den Hautkrebs eines Huhns und 8 Fälle von Eingeweidekarzinomen bei Hühnern.

1) Mammakarvinom der Hündin.

Das Mammakarzinom ist bei Hündinnen die häufigste Geschwulst. Die Geschwulst zeichnet sich durch Einlagerung von Knochen und Knorpelgewebe aus, die sich wahrscheinlich metaplastisch im Zwischenbindegewebe entwickelt haben, sodass der Tumor so eine Art Mischgeschwulst darstellt.

Eigener Fall: Am 5. Juli 1917 wurde mir eine kleine, alte Hündin mit einigen Tumoren an Brust und Bauch zugesandt. Der Haupttumor, den der Eigentümer des Tieres fast ein Jahr vorher als einen fingerspitzgrossen Knoten an der rechten vierten Brust entdeckt haben wollte, stellte zur Zeit der Einlieferung eine über faustgrossen, etwas unregelmässig platten mit einigen grösseren Höckern versehene Neubildung dar. Daneben

liessen sich noch einige metastatische Tumoren konstatieren, wovon sich der grösste wallnussgross in der Gegend ber dritten rechten Mamma befand, und nicht nur gegen die Unterlage, sondern auch gegen die Haut leicht verschieblich war. Sonst sind nur noch einige bohnen- bis kleinwallnussgrosse Knotenbildungen, weiche ganz wie die obengenannten Hauptmetastasen beschaffen waren, hervorzuheben.

Am 6/6, 17 wurde unter Chloroform-Morphinnarkose die Operation vorgenommen, indem die Mamma mit den Geschwulst entfernt wurde.

Befund: Der Tumor (9,8×8,6×6,0 cm) enthält eine dünne, gelb bis weissliche, schwach glänzende Kapsel, durch welche hindurch einige kleine Zystchen zu sehen sind.

Die Schnittfläche ist im allgemeinen weiss, während die periphere Zone etwas dunkelbränlich nuanciert ist und über 10 kleine bis fingerspitzgrosse Zysten enthält, denen eine bernsteingelbe, nicht dicke, klare Flüssigkeit entquillt. Die innere Wand der Zysten ist teils glatt, teils mit zottigpapillösen Gebilden versehen.

Das histologische Bild stellte, wie schon früher geschildert, eine Art Mischgeschwulst dar. Es zeigte sich zuerst Adenom, dann Adenokarzinom, endlich meduläres Karzinom und verschiedene Uebergänge der obenerwähnten Gebilde mit dem sogenannte metaplastischen Osteochondrom.

Der Verlauf nach der Operation war ein glatter. Ein Jahr lang wohnte die Hündin munter in meiner Familie. Schliesslich aber wurde sie schlafsüchtig, verlor ihre Munterkeit und erschien endlich deutlich krank. Zuletzt ging sie zugrunde, indem sie einige Tage lang vor dem Exitus Atemnot zeigte, wie man sie bei Pneumonie zu sehen gewohnt ist.

Bei der Obduktion fanden sich in den Lungen mehrere bis hühnereigrosse metastatische Tumoren. Wegen dieser Neubildungen war die übrige Lungenpartie stark komprimiert und daher teilweise deutlich atelektatisch.

Der histologische Befund des Lungentumors war gleich dem der primären Mischgeschwulst. In der Leber und den anderen Organen fanden sich makroskopisch keine Metastasen vor. Eine Ausnahme stellte nur die rechte Niere dar, wo ein miliargrosser, weisslicher Knoten zu konstatieren war und sich histologisch als Geschwulstmetastastase erwies.

Die an 2 anderen gesunden Hündinnen ausgeführten Impfversuche verliefen resultatlos.

2) Hühnerkarzinome.

Eine gewisse Art von Karzinom, das von den Ovarien seinen Ausgang nimmt und als eine Form von Peritonitis carcinomatosa mit Exsudatbildung auftritt, wobei sich auch Tumorbildung zeigt, scheint bei Hühnern relativ häufig vorzukommen.

Auf diese Tatsache wurde erst sehr spät hingewiesen; sie ist aber jetzt allen Forschern, die sich für Geschwülste interessieren, bekannt.

Andere Krebse, wie Hautkrebs, Magenkrebs, Darmkrebs usw, sind bei Hühnern im allgemeinen selten.

Meine Fälle von Hühnerkarzinomen sind mit den Impfresultaten in der folgenden Tabelle kurz zusammengestellt.

Fall.	Datum d. Entdeckung.	Sitz d. prim. Tumor.	Metastasen: Sitz, Grösse usw.	Histolog. Diagnose.	Transplantation.	
					Art u. Weise.	Resultat.
1.	8/2, 17.	Haut.	Multipel in d. Haut.	Cancroid.	Kleines Stück in die Unterhaut.	Negativ.
2.	15/2, „	Aeuss. Darmwand.	In der Peritonealhöhle.	Carcinoma medullare.	1. Subkutan 2. Intraperitoneal 3. Intrahepal	Negativ.
3.	15/4, „	Ovarium.	In der Darmserosa.	Adenocarcinoma.	Wie Fall 2.	Negativ.
4.	1/5, „	Ovarium.	In der Peritonealhöhle, an der Darmserosa.	Teils Adenom, Adenokarzinom, teils sarkomatös. also ein Bild von Mischgeschwulst.	Wie Fall 2.	Negativ.
5.	14/5, „	Ovarium.	In der Darmserosa, Pankreasoberfläche usw.	C. tubulare, C. acinosum, C. simplex, C. medullare.	Wie Fall 2.	Negativ.
6.	22/5, „	Ovarium.	Wie Fall 5. (Bis fingerspitzgross).	C. adenomatosum, C. medullare.	Wie Fall 2.	Negativ.
7.	30/6, „	Ovarium.	Wie Fall 5.	Wie Fall 6.	Wie Fall 2.	Negativ.
8.	14/1, „	Äuss. Darmwand.	In der Peritonealhöhle. (Bis fingerspitzgross).	Wie Fall 2.	Wie Fall 2.	Negativ.

Meine Tabelle zeigt, dass das Hühnerkarzinom nicht übertragbar ist, was mit den Frfahrungen der verschiedenen Autoren übereinstimmt.

Die Ursache dieser Erscheinung ist noch ganz im Dunkel gehüllt. Wir müssen noch weiter experimentieren, um nicht nur die Ursache dieses negativen Resultats festzustellen, sondern auch, wenn es das Glück will, positive Impfresultate zu erzielen.

Transplantation von übertragbaren Geschwülsten.

Etwas über die 4 eigenen Stämme.

Mein Hauptzweck war natürlich bei der anfänglichen Bearbeitung meines Themas, eigene Geschwulststämme zu finden, die sich über-

tragen liessen. Innerhalb zweier Jahre fand ich glücklicherweise 4 solche Stämme, die ich den „1., 2., 3. und 4. Kyudai-Stamm" nannte. Drei derselben betrafen das Spindelzellensarkom, und jeder davon behielt Generationen hindurch seine Uebertragbarkeit, sodass diese Fälle für meine Versuche sehr geeignet waren. Ein anderer Stamm dagegen war ein Rundzellensarkom, aber so schwach virulent, dass schon in der 3. Generation von Uebertragbarkeit nicht mehr die Rede sein konnte, deswegen ich ihn nicht weiter beschrieben habe.

A. Stamm 1. (Der 1. Kyudai Stamm.)

Es handelte sich um ein Spindelzellensarkom. Die Trägerin war eine Henne und stammte aus der Provinz Yamaguchi. Sie war mir im Dezember 1916 zugeschickt worden.

Der Haupttumor sass in der Mitte des linken oberen Flügelgliedes. Der Mitteilung des Eigentümers nach hatte er schon 2 Monate lang vor der Einlieferung bestanden. Die Schwere des Tumores hatte den betreffenden Flügel allmählich nach unten gezogen. Als die Henne in meinen Besitz kam, war sie in noch ziemlich gutem Ernährungszustande. Der Tumor war etwa kinderfaustgross, unregelmässig plattkuglig gestaltet, ziemlich derb und gegen die Haut leicht, aber schwer gegen die Unterlage verschieblich.

Im Verlaufe von etwa 20 Tagen wuchs der Tumor zur doppelten Grösse heran, sodass das Tier rasch abmagerte und am 5. Tage nach der Operation zu grunde ging.

Obduktionsbefund: In einem linken Leberlappen befindet sich ein etwa hühnereigrosser Tumor, der kuglig gestaltet, weiss, gegen das umgebende Gewebe scharf begrenzt und elastisch weich ist. (Hauptmetastase!) Bemerkenswert ist, dass die Milz stark vergrössert und mit dem oben erwähnten Tumor der Leber fest verwachsen und dazu mit Geschwulstgewebe stark infiltriert ist. Daneben finden sich in den verschiedenen Leberlappen mehrere kleine miliar-bis fünfrinstückgrosse Tochterknoten.

Mikroskopischer Befund: Der Tumor besteht aus Zellen, die sich den Spindelzellen nähern. Sie sind im allgemeinen sehr lang und gross, nicht selten zwei-bis dreikörnig und bündelförmig nebeneinander angeordnet. Myxomatöse Herde sind nur spurweise vorhanden. Aber an kleinen Partien bemerkt man oft einen Herd, der aus mehr kurzen, d. h. zur Rundung neigenden Zellen, aufgebaut ist. Die ganze Grenzzone entlang sieht man starke Eosinophilie; die eosinophilen Zellen sind teils ein-, teils zweikörnig.

B. Stamm 3 (Der 3. Kyudai Stamm.)

Am 20/12, 1917 wurde mir von einem benachbarten Hühnerfleischhändler eine einjährige Henne gebracht, die schon tot und gerupft war, sich aber noch lebenswarm anfühlte.

Der primäre Tumor sass bei dieser Henne am rechten Thorax in den Brustmuskeln. Es war etwa knabenfaustgross, plattkuglig gestaltet und fühlte sich elastisch weich an. Die Schnittfläche war im grossen und ganzen weisslich, etwas glänzend, stellenweise abor rötlich. In ihr verliefen nach verschiedenen Richtungen hin bündelförmig angeordnete Faserzüge, wie sie einem beim Uterusmyom zu Gesichte kommen.

Gegen die Umgebung zeigte der Tumor keine scharfe Abgrenzung. Eine nennenswerte Kapselmembran war zu konstatieren.

Der zweite Tumor (wahrscheinlich Metastase) befand sich in der Umgebung des rechten Schultergelenks in den Muskeln und was etwa knabenfaustgross. Der dritte Tumor sass am Brustbein ebenfalls in den Muskeln und hatte ungefähr die Grösse der Fuast

eines Neugeborenen. Ausserdem gab es noch einige bis sperlingseigrosse Tochterknoten, Alle die für Metastasen gehaltenen Tumoren glichen in allen Beziehungen dem Haupttumor.

In den Baucheingeweiden suchte ich nach Metastasen vergebens. Den Tumoren ist also eigentümlich, dass sie sich ausschliesslich im betreffenden Muskelgewebe entwickelten, aber nie die angrenzenden Gewebe infiltrierten.

Histologisch imponierte die Geschwulst als Spindelzellensarkom, das sich ausser den eigentlichen Geschwulstzellen noch durch mannigfach typisch gestaltete junge Muskelzellen auszeichnet. Ausdrücklich sei aber hier hervorgehoben, dass es sich bei diesen jungen Muskelzellen nicht etwa um deg nerierte Muskelfasern des Mutterbodens, sondern um echte, neugebildete handelte. Die gewöhnlichen Geschwulstzellen lagen so dicht neben einander, dass zwischen denselben nur spärlich feine Bindegewebsfasern Platz hatten. Einige Zellen hatten keine Spitzen, sondern mehr abgerundete Enden, einen kokonförmigen Kern und reichlich Protoplasma. Sie färbten sich durch Eosin oft violett rot wie junge Muskelzellen. Eosinophilie und myxomatöser Herd waren, verschieden vom Stamme 1., nicht zu konstatieren.

C. Stamm 4. (Der 4. Kyudai-Stamm.)

In Juni 1918 wurde mir durch freundliche Vermittlung Herrn Takeos, des Direktors der landwirtschaftlichen Schule zu Miike, eine Landhenne mit einem Tumor im Gesicht eingeliefert. Dem Berichte nach war die Henne einen Monat lang direkt vor der Einlieferung unnässlich gewesen. Am 4. Tage nach der Ankunft bei mir ging sie an zunehmender Kachexie zugrunde.

Der primäre Tumor war etwa Pflaumengross und sass unmittelbar unterhalb des linken unteren Augenlids. Der Tumor besass elastisch weiche Konsistenz und war mit Konsistenz und war mit seiner Unterlage fest, mit der Haut darüber dagegen nur leicht verwachsen, ohne jedoch Geschwürbildung zu zeigen.

Bei der Oducktion zeigten sich in der peritonealen und in der retroperitonealen Höhle mehrere Tumorbildungen, wovon die grösste direkt unterhalb des Zwerchfells, dicht vorn an der Wirbelsäule sass und mit diesen fest verwachsen war, während sie oberhalb der Leber frei lag. Dazu kam noch ein Paket von über 10 erbsen-bis linsengrossen Tumoren, die grau weiss, aber schwach rötlich nuanciert und elastisch weich waren. Auch dem Darm und Muskelmagen sassen einige Tumoren an. Was aber besonders merkwürdig ist, sass noch ein etwa 4 cm langer, 3 cm breiter und 1 cm dicker, platter, lappiger Tumor innerhalb der Beckenmuskeln sass.

Die Schnittfläche aller Tumoren war immer solid und gleichartig und zeigte weder einen zystischen noch einen nekrotischen Herd. Faserzüge verliefen in Bündeln nach verschiedenen Richtungen hin. In diesem Punkte ähnelte dieser Stamm bis zu einem gewissen Grade dem 3. Stamme.

Unter dem Mikroskope erblickt man hauptsächlich eine Ansammlung von Geschwulstzellen, die denen des 3. Stammes ziemlich ähnlich sind. Der Zelleib ist ziemlich lang, aber nicht schmal, und oft rundlich gestaltet. Der Kern ist relativ kurz oder langoval und beiderseits mit abgerundetem Ende versehen. Diese Zellen sind bündelförmig angeordnet.

Auf dem Querschnitt zeigt sich ein rundzellensarkomähnlicher Herd. Um den langen Zelleib herum lagern viele kernlose, rundliche Protoplasamagebilde. Dazu finden sich nicht selten riesengrosse Zellen. Die durch die van Gieson'sche Färbung rot gefärbten Fasern sind so spärlich vorhanden, dass sie nur ausnahmsweise zwischen den Zellen zu finden sind. Alle metastatischen Tumoren bieten das gleiche Bild wie der oben geschilderte peimäre Herd dar. Nur in einigen Präparaten sind die Zellen lockerer angeordnet, sodass das Ganze wie saftreiches Zwischenbindegewebe aussieht.

Von Querstreifung der Zellen und Eosinophilie ist nichts zu entdecken.

Impfversuche mit den einzelnen verimpfbaren Geschwulststämmen.

Die Resultate finden sich in den folgenden Tabellen kurz zusammengefasst.

Der erste Stamm.

Generation.	Zahl der Versuchstiere.			Resultate. (V. Dezember 16 bis März 18)		
	Normal, gesund.	Vorbehandelt mit verschied. nicht verimpfbaren Geschwülst.	Vorbehandelt mit physiolog. Gewebe.	Positiv.	Negativ.	Unklar infolge frühen Todes des Versuchstieres.
1.		3			3	
„	4			4		
2.	5			2	1	2
„	2			2		
„	6				6	
„	3			3		
„	4			2	2	
3.	2					2
„	4			3	1	
4.	3			2	1	
5.	4			3	1	
„	2			1	2	
6.		2 (Milz exstirpiert.)			2	
„	6			4	2	
7.	4			3	1	
„			15	3	8	4
8.	5			4	1	
9.	5			2	1	2
10.	4			4		
11.	2			2		
„			9	2	7	
12.		12			10	2
13.	5			4	1	
„		7		1	6	

Die Resultate der anderen Versuchsserien einer jeden Generation sind hier absichtlich ausgelassen, da ich sie an einer anderen Stelle mitteilen möchte.

Der zweite Stamm.

Generation.	Zahl der Versuchstiere (normal, gesund).	Resultat.	
		Positiv.	Negativ.
1.	6.	1.	5.
2.	6.	2.	4.

Der dritte Stamm.

Generation.	Zahl d. Versuchstiere.				Resultat.		
	Normal. Leicht impfbar. Stelle.	Gesund. Schwer impfbar. Stelle.	Vorbehandelt mit		Positiv.	Negativ.	Unklar infolge von Frühtod d. Tier.
			verschied. nicht impfbar. Geschwülst.	physiolog. Geweben.			
1.	9				8		1
2.	7				7		
3.	5	(1)			3	2, (1)	
„	3	(3)			3	(3)	
„				5	2	3	
4.	3	(3)			3	(3)	
„			4			4	
5.	3	(3)			3	(3)	
„				15	4	11	
6.			3			3	
„	2					2	
7.	3					3	
„			7				7
8.	2					2	
„			3				3
„			4			(1)	3

Die Resultate der Versuche, wo unter verschiedenen Bedingungen implantiert wurde, werden bei anderer Gelegenheit berichtet.

Der vierte Stamm.

Generation.	Zahl d. Versuchstiere.			Resultate.		
	Normal, gesund.	Vorbenandelt mit verschied. nicht verimpfbar. Geschwülst.	Vorbenandelt mit physiolog. Geweben.	Positiv.	Negativ.	Unklar infolge von Frühtod d. Versuchstieres.
1.	5			3	2	
2.	2					2
"			6	3	3	
3.	5			3		2

Die Resultate der Versuche, wo unter verschiedenen anderen Bedingungen implantiert wurde, werden an anderer Stelle mitgeteilt.

Schwankung der Virulenz der verimpfbaren Geschwülste.

Hier ist besonders der Prozentsatz der Impfausbeute und die Wachstumsenergie des entstandenen Tumors zu berücksichtigen.

Der Prozentsatz der Impfausbeute war bei unserem 1. Stamme etwas erhöht, da er manchmal auf 100 stieg, während er normaler Weise nur 70 bis 80 beträgt. Aber diese Schwankung ist nur von geringer Bedeutung. Viel bedeutungsvoller ist der Einfluss des Tumors auf den Organismus.

Im Anfangsstadium ging eine Anzahl der geimpften Tiere in wenigen Monaten infolge zunehmender Kachexie zugrunde, während eine noch grössere Anzahl mehrere Monate, bis zu 10 Monaten, am Leben blieb. Bei anderen Tieren trat nicht nur Wachstumsstillstand, sondern auch nicht selten Resorption ein, sodass es schien, als ob sich einige Tiere jahrelanger, ja vielleicht lebenslanger Gesundheit erfreuen könnten.

Im letzten Halbjahre nahm der Verlauf an Schnelligkeit zu. Die geimpften Tiere starben meist im Verlaufe von einigen Monaten.

Daher handelte es sich meist nur um scheinbare Genesung. Eine ganze Reihe von gleichzeitig behandelten Tieren starb schon nach anderthalb Monaten innerhalb einer Woche.

Der 3. Stamm wies von Anfang an eine fast 100%ige Impfausbeute auf, die auch jetzt noch keine nennenswerte Schwankung zeigt. Der Krankheitsverlauf wurde mit der Zeit so intensiv, dass die geimpften Tier oft innerhalb eines Monates unter zunehmender Kachexie zugrunde gingen. Der Impftumor war meist mannsfaustgross, in seltenen Fällen sogar so gross wie der Kopf eines Neugeborenen. In diesem Punkte stimmen die Stämme 1 und 3 mit einander überein.

Dass die Virulenz so gesteigert erscheint, hängt nicht nur vom Zustande des Impfmaterials, sondern auch von der Art der Geschwülste und dem Alter des Versuchstiers ab. Die Bedeutung jedes einzelnen dieser Momente genau zu erforschen, ist sehr schwer und liegt ausserhalb des Rahmens meines kurzen Berichtes. Nur möchte ich hervorheben, dass ich hin und wieder Tumoren hatte, die sich meist übertragen liessen und sich in jeder Impfserie ungewöhnlich schnell entwickelten, sodass man hier das ursächliche Moment der Virulenz im Tumor selbst zu suchen hat.

Veränderungen im histologischen Bild bei Virulenzsteigerung der verimpfbaren Geschwülste.

Mehrere Generationen hindurch bewahrten die Stämme 1 und 3 die Eigentümlichkeiten ihrer histologischen Bilder, wie ich sie früher geschildelt habe. Bei gewisser Virulenzsteigerung waren die Geschwulstzellen in ihren jüngeren Formen reichlicher vertreten und das Zwischengewebe saftreicher geworden. So fand man teils ein sich dem Rundzellensarkome näherndes Bild, teils kamen einem myxomatöse Herde zu Gesicht. Der sarkomatöse Herd überwog beim 3. Stamme, der myxomatöse beim 1.

Natürlich fehlten in den rasch verlaufenden Formen reife Muskelzellen, die mit deutlicher Querstreifung versehen sein müssen. Es zeigten sich aber in nicht kleinen Mengen Zellen, die sich mit Eosin stark rot färben und durch Körnchen von stark lichtbrechendem Glanze und eine feinen Fasern ähnliche Struktur ausgezeichnet waren. Der Zelleib war nicht selten lang und üppig und enthielt 2 bis 3 Kerne. Diese Zellen sind wahrscheinlich als eine Vorstufe der quergestreiften Muskelzellen anzusehen.

Der 4. Stamm zeigte in seinen wenigen Generationen keine besondere Veränderung im histologischen Befunde.

Implantation von gutartigem Geschwulstgewebe in nicht verimpfbare, bösartige Geschwülste und umgekehrt

Ich machte nun folgende Versuche: Ich implantierte eine gutartige Geschwulst einer bösartigen und umgekehrt und stellte mir die Erage, ob nicht eine Spontangeschwulst, die auf ein gesundes Tier nicht übertragbar ist, vielleicht, wenn auf eine andere Geschwulst oder irgend einen Körperteil dieses Geschwulstträgers übertragen, weiter wachse.

Es fanden folgende Versuche statt.

1.	Sarkomgewebe auf Fibrom:	1 Fall,	Resultat	negativ.
2.	Fibromgewebe auf Sarkom:	2 Fälle,	„	negativ.
3.	Sarkomgewebe in die Unterhaut eines Fibrom tragenden Tieres:	1 Fall,	„	negativ.
4.	Fibromgewebe in die Unterhaut eines Sarkom tragenden Tieres:	1 Fall,	„	negativ.
5.	Sarkomgewebe auf Lipom:	2 Fälle,	„	negativ.
6.	Lipomgewebe in die Unterhaut eines Sarkom tragenden Tieres:	1 Fall,	„	negativ.
7.	Lipomgewebe auf Sarkom:	1 Fall,	„	negativ.
8.	Sarkomgewebe in die Unterhaut eines Tieres mit multiplen Tumoren, welche durch reichliche Plasmazellen charakteisiert waren:	einige Fälle,	„	negativ.
9.	Sarkomgewebe in die Unterhaut eines ein Lipom tragenden Tieres:	1 Fall,	„	negativ.

Die Zahl der Fälle ist zwar klein, aber es ist danach unwahrscheinlich, dass auf einer Spontangeschwulst selbst oder auf dem Träger einer solchen irgend ein anderer nicht verimpfbarer Tumor gedeiht.

Wenigstens können wir sagen, dass die nicht verimpfbare Spontangeschwulst nur in loco, d. h. in dem Körperteile, wo sie bei dem betreffenden Tiere sitzt, leben und wachsen kann, oder mit

anderen Worten, die lokale Energie, die den einigen Tumor gedeihen lässt, überträgt sich nicht auf den implantierten.

Implantation von verimpfbarem Geschwulstgewebe in nicht verimpfbare Geschwülste und die die letzteren tragenden Tierkörper.

1.	Erster Stamm übertragen auf Lipofibrome:	1 Fall, positiv.
2.	Erster Stamm übertragen auf Tumor mit reichlichen Plasmazellen:	2 Fälle, negativ.
3.	Erster Stamm übertragen in die Unterhaut von Tieren mit Tumoren, die reichlich Plasmazellen enthalten:	2 Fälle, positiv.
4.	Erster Stamm in die Unterhaut eines Tieres mit multiloculärem Cystom:	1 Fall, positiv.

Die Beispiele sind zwar wenige, aber man sieht doch, dass sich übertragbares Geschwulstgewebe auf gutartige Tumoren verimpfen lässt. Dazu wächst es im Körper des einen Spontantumor tragenden Tieres meist eben so leicht wie im gesunden Tiere.

Implantation von nichtverimpfbaren bösartigen Geschwülsten in einen schon vorhandenen verimpfbaren Tumor.

Dieses Experiment wurde zwischen dem 1. Kyudai-Stamm und den zu verschiedenen Malen entdeckten Rundzellensarkomen ausgeführt.

Einige Autoren behaupten, dass das Filtrat von verimpfbarem Geschwulstgewebe, das frei von Geschwulstzellen war, trotzdem an der Impfstelle einen neuen Tumor ausgebildet habe. In diesem Falle müssten wir einen besonderen Stoff oder besondere Bedingungen in der Tumorregion annehmen, sodass durch deren Zusammentreffen vielleicht auch eine sonst nicht übertragbare bösartige Geschwulstzelle, wie z. B, die des Rundzellensarkoms übertragbar werden und zu einer Tumorbildung führen könnte. Diese Vermutung lies mich mehrmals an ziemlich vielen Tieren die Versuche wiederholen, leider aber immer mit negativem Resultate. So musste ich zu dem Schlüsse kommen, dass sich nicht verimpfbare Geschwulstzellen auf verimpfbares Geschwulstgewebe nicht verimpfen lassen.

Als Nebenerscheinung fand ich, dass trotz Implantation eines reiskorngrossen Gewebsstückchens nach 10 Tagen eine ausgedehnte

Nekrose aufgetreten war und sich der mannsfaustgrosse, verimpfbare Tumor fast völlig in eine trockene Mumienmasse verwandelt hatte. Doch waren die Reste des Tumorgewebes noch in der Randzone vorhanden, sodass man von keiner vollständigen Heilung sprechen konnte. Aber der Zustand der Henne hatte sich so gebessert, dass sie wieder Eier zu legen begann. Ausser diesem Falle sind mir noch 2 ähnliche Fälle mit ausgedehnter Nekrose zu Gesichte gekommen.

Wenn eine derartige Erscheinung oft vorkäme und man den ursächlichen Zusammenhang zwischen Nekrosenbildung und Impfung mit bösartigem Geschwulstgewebe noch genauer ergründen könnte, so liesse sich vielleicht eine Art Geschwulsttherapie ausbauen, mittelst deren man bösartige Geschwülste durch Impflantierung anderer nicht verimpfbarer bösartiger Geschwülste beseitigen könnte.

Impfversuch zwischen 2 verimpfbaren Geschwülsten.

Hier benutzte ich als Impfmaterial den 1. und 2. Kyudai-Stamm. Die Resultate sind die folgenden:

A, 1. Fünf Fälle, wo der 3. Stamm dem 1. implantiert worden war, verliefen ausnahmslos positiv. Das übertragene Geschwulststückchen fand sich anfangs an der Oberfläche des schon vorhanden gewesenen Tumors aus dem andern Stamme als ein kleines, halbkugelig erhabenes Knötchen vor, das allmählich bis zu einem daumenspitzgrossen Tumor heranwuchs. In diesem Stadium war die Grenze zwischen Muttertumor und übertragenem noch deutlich, und es zeigte sich bisweilen eine seichte, oft aber auch eine tiefe Furche, woran man leicht erkennen konnte, dass 2 Tumoren übereinander lagerten. Später aber trat immer mehr Infiltration zu Tage, sodass von einer scharfen Grenze keine Rede mehr sein konnte.

A, 2. Wenn ich den 3. Stamm in die Subkutis eines Tieres verpflanzte, das in seinem Körper einen früher darauf übertragenen und schon bis zu einer gewissen Grösse herangewachsenen Tumor vom 1. Stamme beherbergte, so waren die Resultate immer positiv wie bei normalen Versuchstieren.

B, 1. Vier Fälle, wo ich den 1. Stamm auf schon vorhandene Tumoren, die vom 3. Stmme herrührten, übertrug, zeigten negative Resultate. Nur ein Fall schien nicht negativer Natur zu sein.

B, 2. Die meisten Fälle, wo ich den ersten Stamm in die Subkutis eines Tieres verpflanzte, das einen Tumor vom 3. Stamme trug, verliefen ganz wie bei normalen Versuchstieren positiv.

Der histologische Befund des Impftumors bei positivem und negativem Ausgange.

Das in die Tumoren vom 3. Stamme verpflanzte Geschwulstgewebe vom 1. Stamme zeigte bei negativem Ausgange das Bild starker Atrophie.

Die Zellen besassen einen geschrumpften Leib, der etwas körnig aussah, mit Eosin gut gefärbt und teils glänzend, aber grösstenteils homogen rot tingiert war. Die Erythrozyten

zeigten im verimpften Gewebe starke Piknose und waren nicht besonders empfindlich gegen Farbstoff, sodass sie von denen des Mutterbodens leicht zu unterscheiden waren.

Das Muttergewebe wies gegen das übertragene Gewebe keine nennenswerte Reaktion auf. Meistens zeigte sich eine glatte Vereinigung, sodass Rundzellen, Fibroblasten und andere Zellen, d. h. Granulationsgewebe, fehlten, während man dort, wo eine Lücke zwischen den beiden Geweben vorhanden war, hauptsächlich auf eine Ansammlung von Erythrozyten stiess.

Dagegen hatte sich in der Umgebung der Gewebspartie, die durch den Druck des Nähseidenfadens einer starken Atrophie anheimgefallen war, eine deutliche Demarkationsentzündung abgespielt, die leicht mit einer Reaktion gegen das verimpfte Gewebe hätte verwechselt werden können.

Das Gewebe des dritten Stammes, das auf Tumoren vom 1. Stamme mit positivem Resultate übertragen worden war, erwies sich so wenig atrophiert, dass es noch färbbar war. Eine gewisse Anzahl von Geschwulstzellen hatte sich in dem Gewebe vergrössert (hypertrophische Degeneration!), wogegen sich Piknose nur selten fand.

Anderseits gewahrte ich einen Wucherungsprozess. Die gewucherten sekundären Geschwulstzellen waren teils gruppenweise in die Saftspalten des primären Geschwulstgewebes eingedrungen oder fanden sich teils an anderen Stellen zerstreut oder zu keinen Gruppen vereinigt zwischen den primären Geschwulstzellen.

Diese jungen Zellen zeichneten sich durch Kleinheit und starke Färbbarkeit aus, sodass sie leicht von den umgebenden anderen Zellen zu unterscheiden waren.

Die oben erwähnten Resultate dürften sich aus den Eigentümlichkeiten der beiden Stämme erklären lassen. Der erste Stamm nämlich kann Metastasenbildung zeigen. Aber er wächst mehr expansiv als infiltrativ ins umgebende Gewebe. Dagegen bildet der 3. Stamm, soweit unsere Erfahrung reicht, keine Metastasen, wächst dafür jedoch gern infiltrativ ins primäre Gewebe. Danach kann man vermuten, dass die Zelle des 3. Stammes vergleichen mit der des ersten Stammes, auf fremdem Boden leichter Nahrung findet und daher am Leben bleibt.

Auch anderweitig lässt sich noch eine Erklärung geben. Bei dem ersten Stamme deutet eine in seiner Peripherie aufgetretene Eosinophilie auf eine bedeutende Reaktion oder Schutzerscheinung des umgebenden Gewebes hin, wogegen diese Erscheinung beim 3. Stamme fehlt. Daraus geht hervor, dass das vom 3. Stamme herrührende Gewebe vom fremden Boden weit inniger als das vom 1. aufgenommen wird, oder in anderen Worten, dass der 3. Stamm leichter übertragbar ist.

Weiter wird natürlich auch die Verschiedenheit der Virulenz beider Stämme eine grosse Rolle spielen. Der stark virulente Stamm wird auf dem Boden eines schwach virulenten weiter wachsen können, während das Umgekehrte nicht der Fall ist. Darnach werden sich

höchstwahrscheinlich mit den Virulenzschwankungen der beiden Stämme auch die Resultate ändern.

In dieser Arbeit habe ich die verschiedenen Arten der Uebertragung von Geschwülsten und die Bedingungen, unter denen die Verpflanzung möglich ist, mitgeteilt. Später will ich noch eine andere Arbeit veröffentlichen, in der von der Art und Weise berichtet werden soll, wie man die Uebertragbarkeit verhindern kann; also eine Arbeit über Geschwulstimmunität.

Zusammenfassung.

Zum Schluss will ich die eigenen Resultate noch einmal in kurzen zusammenfassenden Sätzen zusammen stellen:

Die vorliegende Arbeit umfasst die experimentellen Versuche von 61 Fällen von Hühnergeschwülsten und von je einem Stamm des Hundes und Meerschweinchens, welche alle vom Verfasser neu gesammelt worden sind.

Die Resultate der Transplantation von gutartigen Geschwülsten, wie Lipomen, Fibromen, Myomen, Angiomen und Adenomen, fielen stets negativ aus. Auch die homoioplastische, und selbst die Implantation in die Operationswunde erwiesen sich als erfolglos.

Die Impfresultate der bösartigen Geschwülste waren, wie folgt:

a) Die subkutane und intraperitoneale Transplantation von 8 Fällen Hühnerkarzinom bei Hühnern und von
b) einem Stamm Mammakarzinom bei einer Hündin,
c) die subkutane, intraperitoneale, intrahehatische Implantation sowie intravenöse, intrapleurale und intralienale Injektion von 6 Stämmen Lymphosarkom bei Hühnern erwiesen sich sämtlich negativ,
d) ebenso ein Stamm von bösartiger Thymusgeschwulst und
e) 12 Stämme vom Rundzellensarkom bei Hühnern. Nur ein Fall von Rundzellensarkom erwies sich günstigenfalls zuweilen positiv.
f) Die Implantation von 2 Stämmen Spindelzellensarkom bei Hühnern war fast ausnahmslos erfolgreich, u. z. am besten subkutan.

Während der erste Stamm der übertragbaren Spindelzellensarkome nicht nur an der subkutanen Impfstelle zur Entwicklung kam, sondern zuweilen sogar entfernte Metastasen an verschiedenen inneren Organ bildete, verbreitete sich der andere nur in dem direkt anliegenden Muskelgewebe der Impfstelle, und die Metastasenbildung war nur auf das Muskelgewebe beschrenkt.

Der 4. Stamm neigt stark zur Metastasenbildung (nicht selten im Knochen).

Die Impfversuche eines nicht verimpfbaren gutartigen Geschwulstgewebes in einen anderen spontan zur Entwickelung gekommenen nicht verimpfbaren Tumor oder in subkutanes Gewebe waren stets erfolglos.

Dagegen waren die subkutanen und in die verschiedenen gutartigen Spontangeschwülst selbst ausgeführten Implantationen der 2 (d. 1. u. d. 3.) Stämme des Verfassers stets erfolgreich. Hieraus folgt, dass das Gewebe sowie das Blutserum des eine Spontangeschwulst tragenden Tieres weder hemmend noch fördernd auf die Impfgeschwülste wirkten.

Die Uebertragungsversuche eines nicht verimpfbaren Tumors in den Implantationstumor führten oft zu einer ausgedehnten Nekrose des betreffenden Tumorgewebes.

Das Resultat der Implantation eines verimpfbaren Tumors in das Gewebe einer Implantationsgeschwulst anderen Stammes ergab:

1) Während die Implantationen des 3. Stammes in den ersten ausnahmslos zu positivem Resultate führten, endeten 2) die umgekehrten Versuche fast immer negativ.

Gestützt auf die genaueren histologischen Befunde des geimpften Geschwulstgewebes fügte der Verfasser seine eigene Anschauung und Erklärung inbezug auf das obige Resultat hinzu.

Weiter wies er durch Versuche nach, dass bei den Hühnern der Wachstumsstillstand oder die Resorption eines schon fertig gebildeten Impftumors und der Misserfolg der Transplantation in einem innigen Zusammenhange mit der geschlechtlichen Funktion der betreffenden Tiere stehen müssen.

Aus der tokologisch gynäkologischen Klinik der Kaiserlichen Universität Kyūshū, Japan. (Direktor: Prof. Dr. T. Imabuchi.)

Über sog. Ulcus rodens vulvae mit besonderer Berücksichtigung der Ätiologie.

von

Dr. **Shōji Kusuda,**

A. o. Professor.

(Hierzu Tafel I—IV.)

Inhaltsverzeichnis.

I. Einleitung.
II. Klinische Befunde.
III. Differentialdiagnose.
IV. Auszüge aus den eigenen Krankheitsfällen.
V. Ueber die Aetiologie.
VI. Ueber die Benennung.
VII. Der Schluss.

I. Einleitung.

Mit „Ulcus rodens vulvae" bezeichne ich eine gynäkologische Erkrankung, welche zuerst im Deutschland von Schroeder[101] unter dem Titel „Ueber chronische Ulceration an der vorderen und hinteren Commissur der Vulva" berichtet wurde und welche Virchow[119] „Ulcus rodens vulvae" benannte und dann J. Veit[117] in seinem Handbuch der Gynäkologie genau beschrieb. Diese Krankheit ist seit J. Veit als eine selbständige gynäkologische Erkrankung im allgemeinen anerkannt worden, jedoch noch von verschiedenen Autoren ist sie mit mannigfaltigen Bezeichnungen benannt. Solche Bezeichnungen sind: Ulcus chronicum vulvae, Ulcus chronicum elephantiasticum, Lupus vulvae, Lupus vulvae hypertrophicus et perforans, Esthioméne und dann Gumma urethrae et vulvae usw.

Diese Krankheit ist eine relativ seltene gynäkologische Erkrankung und es sind keine viele klare Mitteilungen davon gegeben von den verschiedenen Autoren in der Welt. Besonders in Bezug auf die Aetiologie streiten sie miteinander hartnäckig, um ihre Betrachtung an nur wenigen Fällen geltend zu machen. Einige Autoren glauben sie tuberkulös, andere syphilitisch und die übrigen halten sie nicht für spezifisch, sondern für ein einfaches Geschwür.

Sich interessierend dafür, dass diese Krankheit relativ selten vorkommt und über die Aetiologie noch keine bestimmte Theorie vorhanden ist, habe ich möglichst genau beobachtet unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Imabuchi seit dem Januar 1911 über die aufgenommenen und poliklinischen Kranken, welche an der betreffenden Erkrankung gelitten haben. Und so habe ich jetzt erst zehn Fälle und mehr gewonnen und hiermit würde ich dieselbe veröffentlichen und zur Erforschung unserer eifrigen Genossen beitragen.

Aber in Bezug auf die zusammenfassende Uebersicht von jetzt zu veröffentlichenden Fällen 1–4 hielt ich[12)] einst Vorträge in der elften Generalversammlung der gynäkologischen Gesellschaft von Japan, welche im April 1913 in der Stadt Fukuoka gehalten wurde. Damals im grossen und ganzen stimmte Prof. Dr. S. Takayama meiner Ansicht bei, aber über die Aetiologie war seine Meinung eine sehr verschiedene als meine. Er widersprach nämlich meiner Behauptung von Unspezifität und behauptete, dass nach Forschung von Nishioka in der Universitäts-Frauenklinik zu Kyōto ein Krankheitsfall, welcher makroskopisch betrachtet sehr ähnlich der betreffenden Krankheit war, tuberkulöse Natur besitzte, weil er durch Tuberkulinbehandlung heilte, (nachher berichtete Nishioka[13)] diesen Fall als Tuberculosis vulvae, indem er es von Ulcus rodens unterschied.) und dass, andere einige Fälle nach der Serumreaktion und histologischen Untersuchung syphilitisch aussahen. Und auf derselben Versammlung fügte Prof. Dr. Y. Ikeda hinzu, dass er einst auf der medizinischen Versammlung von Kyūshū und Okinawa über vier Fälle von dieser Erkrankung, welche er selbst erlebt hatte, nur klinische Beobachtungen berichtet hatte.

Ehe ich meine Untersuchungsresultate mitteile, ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem Lehrer Herrn Prof. Dr. Imabuchi für seine freundliche Leitung und Anregung bei der Anfertigung dieser Arbeit, sowie Herren Prof. Dr. Asahi, dem Direktor der Haut- und Geschlechtskrankheiten und Dr. weil. Yasuda, dem A. o. Professor

des pathologisch-anatomischen Institut, weiter für die gütige Unterstützung der Herren Kollegen aus der Frauenklinik und aus der Klinik der Haut- und Geschlechtskrankheiten meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

II. Klinische Befunde.

Die makroskopische Befunde dieser Krankheit charakterisiert sich einerseits durch die Ausbildung von schwer heilbarem chronischem Geschwür in den äusseren Genitalien und andererseits durch das Auftreten der ödematösen elephantiastischen Verdickung auf dem umgebenden Gewebe. Die Lieblingssitze des Geschwürs sind vorn Urethra und ihre Umgebung und hinten die Nähe der Fossa navicularis.

Die Grösse und Gestalt des Geschwürs sind verschieden. Der Schmerz ist heftig an einigen Geschwüren und fehlt an anderen. Der Boden desselben ist meist glatt, aber bisweilen ist er rauh und uneben. Die Oberfläche davon besitzt bald rote nackte Granulationsfläche, bald ist sie speckig oder gelblich belegt. Aber meist sind die belegten und nicht belegten Partien nebeneinander vorhanden. Die Ränder sind teils unterminiert, teils flach und gehen allmählich ins gesunde Gewebe oder Vernarbungsgebiet über. Wenn das Ulcus nicht zur Heilung kommt, so sind die Ränder derb infiltriert.

Das Ulcus, welches vorn sich bildet, verletzt das Orificium urethrae ext. und seine Umgebung und weiter greift es die Urethralschleimhaut und das umgebende Gewebe der Urethra an und dadurch macht es die Urethra sehr kürzer oder weiter zerstört es den M. sphincter vesicae und verursacht Incontinentia urinae. Oder zuweilen hauptsächlich zerfrisst es tief die beiden Seiten der Urethra und durchschneidet die Urethra auf ihrem Längsdurchmesser in beide Hälfte und die hintere Hälfte hängt polypös herab und dadurch obturiert das Orificium vaginae. Wenn es allmählich die Urethra und die umgebende Bindegewebe gleichmässig nach der Tiefe zerstört, so bildet sich in die Urethra eine trichterförmig gegrübelte Höhle und erst durch Einführen eines Katheters in die Basis der Höhle kann man die Harnblase erreichen. Wenn beim Zurückziehen der Urethra die umgebende Bindegewebe stärker zerstört wird als die Urethralschleimhaut, springt zuweilen die letztere ringförmig vor, oder sieht sie lappenförmig aus, indem sie in mehrere

Teile gespalten. Und so, wenn trotz des Fortschreitens der Zerstörung Musculus sphincter vesicae noch nicht angegriffen wird, sondern eine Narbenbildung stattfindet, so werden in dieser Stelle Stenose und Dysurie verursacht.

Das hinten entstehende Geschwür bildet sich meist in der Fossa navicularis und zerstört oberflächlich nur die Schleimhaut oder greift häufig die tiefe Gewebe ein und bildet einen Fistelgang, welcher das Septum rectovaginale oder Dammdreieck durchbohrt und das Rektum erreicht. Der Fistelgang, wenn er klein ist, lässt nur Gase oder flüssigen Kot hindurch, aber wenn er gross ist, häufig unwillkürlich auch den weichen Kot, und dadurch werden die äusseren Genitalien beschmutzt.

Ausserdem wird Rektumstenose häufig gesehen bei den Patientin dieser Art. Diese Stenose wird meist erzeugt dadurch, dass das Ulcus vulvae tiefgreifend das Septum rectovaginale durchbohrt, die Mastdarmschleimhaut angreift und danach die Narbenschrumpfung bei der Heilung des Geschwürs auftritt. Aber unter den Umständen entsteht die Stenose vor dem Auftreten der Erkrankung der äusseren Genitalien. Die letztere Tatsache wird festgestellt dadurch, dass bei den Mastdarmscheidenfistel tragenden Patientinnen erst lang nach der Stuhlbeschwerde die Kotfistel in der Fossa navicularis entsteht, und dass auch bei den die betreffende Fistel nicht tragenden Kranken häufig Rektumstenose betrachtet wird.

Neben dem Geschwür ist die Gewebswucherung d. h. Verdickung bei dieser Erkrankung ein unentbehrlicher makroskopischer Befund. Die Lokalisation und der Grad der Verdickung sind sehr mannigfaltig, aber die Lieblingssitze sind die grossen und kleinen Labien, Praeputium clitoridis, Clitoris, Carunclae hymenales und die Umgebung des Afters. Die Konsistenz des verdickten Teiles ist je nach der Art und dem Grad der Infiltration sehr verschieden. Die Haut der verdickten Stelle ist entweder normal oder durch Verdickung uneben geworden. Die äusseren Genitalien sehen sehr mannigfaltig aus, je nach dem Sitz und Grad der Verdickung, und es gibt Fälle abgesehen von dem Grad und der Beschaffenheit des Geschwürs, zuweilen von der Elephantiasis vulvae schwer zu unterscheiden.

Wenn man diese Erkrankung makroskopisch betrachten will, kann man nicht von der Narbe in der Leistengegend oder

von der Anschwellung der Leistendrüsen absehen. Diese sind jedoch nicht konstant vorhanden wie Rektumstenose, aber wir treffen sie sehr häufig.

Die allgemeinen Symptome dieser Krankheit sind nicht beträchtlich und die Patientinnen sehen meist ganz gesund aus. Selten gibt es abgemagerte Kranke, aber dies ist der sekundäre Ernährungsstörung, verursacht durch schlechte Lebensweise und Rektumstenose, zuzuschreiben.

Auch die lokalen Symptome sind meist nicht bedeutend. Das Geschwür ist gewöhnlich fast schmerzlos und nur bei der Harnentleerung, dem Gange oder der Kohabitation fühlt die Kranke ein brennendes Gefühl oder einen heftigen Schmerz. Aber bisweilen wird die Kranke sehr empfindlich, und nicht nur bei der Palpation, sondern auch bei der Beschmutzung der geschwürigen Stelle, welche nur durch Ansammlung der wenigen Sekrete verursacht wird, fühlt die Patientin einen heftigen Schmerz, und dabei gerät sie häufig in Schlaflosigkeit.

Wenn das Geschwür die Urethra angreift und danach durch Narbenbildung geheilt ist, tritt die Harnbeschwerde auf und wenn es den M. sphincter vesicae zerstört, ruft es dagegen Incontinentia urinae hervor. Wenn das Geschwür hinten in der Fossa navicularis tiefeingreifend eine Mastdarmvorhoffistel bildet, so entlässt die Kranke Gase unwillkürlich, oder wird sie durch die Incontinenz des wässerigen und schleimigen Kots gequält; wie oben erwähnt.

III. Differentialdiagnose.

Die Diagnose ist meist leicht zu stellen durch diejenigen, welche einst das Krankheitsbild dieser Erkrankung mehrere Male betrachtet haben. Aber bisweilen ist die Differentialdiagnose sehr schwierig. Dazu ist es nötig, längere Zeit den klinischen Verlauf zu beobachten oder histologisch, serologisch und bakteriologisch zu untersuchen. Differentialdiagnostisch für diese Erkrankung kommen die folgenden Krankheiten in Betracht:

a) Elephantiasis vulvae.

Die Elephantiasis ist ein Krankheitsname, welcher durch klinische Zusammenfassung derjenigen Krankheiten gegeben ist, deren Hauptsymptom in die Verdickung der Haut, die durch verschiedene Ur-

sachen entstehen kann, besteht. Sie lässt sich in folgenden drei Arten unterscheiden:

1. Eleph. sporadicus s. nostras,
2. Eleph. endemicus s. arabum,
3. Eleph. congenita s. mollis.

1. Eleph. sporadicus verbreitet sich, wie der Name zeigt, sporadisch allgemein in der Welt und ihre Ursache ist mannigfaltig, aber hauptsächlich entsteht sie entweder durch lokale Störung des Zirkulationssystems besonders der Lymphbahn und Lymphdrüse, oder durch wiederholte entzündliche Reize. Ihre Symptome sind die chronische Stauung der Körpersaft und Verdickung und Wucherung der Haut und des subkutanen Bindegewebes. Wie die Angabe von Riedel[9] zeigt, ist es gegenwärtig fast zweifellos, dass nach der totalen Exstirpation der Lymphdrüsen erysipelatöse Anfälle sich wiederholen und schliesslich eine elephantiastische Verdickung verursacht wird.

Die Elephantiasis dieser Art besitzt sehr innige Beziehung mit unserem sog. Ulcus rodens vulvae und wir sehen zuweilen dieses Bild der Stauungselephantiasis allein vor dem Entstehen des Ulcus rodens oder nach der Heilung dieses Geschwürs. Ja, wir betrachten bisweilen bei derartiger Elephantiasis neben der elephantiastische Verdickung noch häufig ein Geschwür vorhanden. Aber das Geschwür, welches solche einfache Elephantiasis begleitet, ist nicht so beträchtlich an Grösse und Tiefe, bleibt nur oberflächlich, und heilt sich durch sehr einfache Therapien wie Ruhe, Sauberkeit usw. Aber bei dem Ulcus rodens vulvae gehen der Gewebsdefekt und die Gewebswucherung immer parallel vor sich; und dieses Geschwür ist schwer heilbar und zeichnet sich aus dadurch, dass es sich allen Therapien hartnäckig widersetzt. Dies ist ein sehr wichtiger Punkt für die Differentialdiagnose von den beiden Krankheiten.

2. Eleph. endemicus s. arabum ist eine Krankheit, welche endemisch in den tropischen und subtropischen Gegenden entsteht und eigentümlicherweise mit dem erysipelatösen Anfall beginnt. Die Körpertemperatur im Anfangsstadium steigt bis zur 39° bis 40° auf mit dem Schüttelfrost, und in der betreffenden Stelle sind Rötung,

Hitze und Anschwellung zu bemerken, und die Kranke fühlt sich spontane brennende Schmerzen, Druckschmerzen usw. Die Temperatur sinkt dann allmählich herab und wird nach 2 bis 3 Tagen normal. Auch die lokale Entzündung verschwindet, aber wenn solche erysipelatöse Anfälle sich wiederholen, nimmt die Anschwellung zu, und später, wenn auch kein solcher Anfall stattfindet, bemerkt man die Verdickung der erkrankten Haut. Und bezüglich der Aetiologie sind zwei Meinungen vorhanden. Eine von ihnen ist die Ansicht von Manson (1883) und seinen Anhängern und sie führen die Ursache auf die Lymphstauung durch Filaria zurück. Die zweite Meinung ist die von Moncorvo (1886) und seinen Anhängern und sie halten sie eine Art Streptokokken für den Erreger.

Bezüglich der Richtigkeit dieser beiden Ansichten will ich hier nicht sprechen. Aber beide Meinungen stimmen in Bezug auf die lokale Anschwellung, welche mit den erysipelatösen Anfällen verbunden ist, überein; und die Diagnose ist nicht schwer, wenn man diesen Punkt beachtet. Und die beiden Meinungen erklären diese Anfälle je in verschiedener Weise. Nämlich behauptet die erste Ansicht, dass die erysipelatösen Anfälle sekundär erfolgen in der Weise, dass Filaria in das Zirkulationssystem eindringt, obturiert dieses, verursacht die lokale Stauung der Körpersaft und infolge der Abschwächung des Widerstandes des betreffenden Gewebes das Eindringen der Bakterien erleichtert wird (Mochizuki, Inoue, Kasahara[183) 184)]). Dagegen erklärt die zweite Meinung in folgender Weise: Elephantiasis wird direkt durch Streptokokken hervorgerufen und die erysipelatöse Anfälle sind nichts anderes als die reaktive Entzündung, die durch die Eindringen dieser Bakterien verursacht wird; und es ist eine zufällige Tatsache, Filaria bei den elephantiastischen Kranken zu entdecken, und tatsächlich stimmt die Verbreitung der Filaria mit dem Ausbreitungsgebiet der elephantiastischen Kranken nicht immer überein und in dem elephantiasis- und filariaverseuchten Orte die Zahl der elephantiastischen Kranken, die Filaria tragen, ist ein Zweitel so viel als die der unelephantiastischen Kranken, die diese Würmer haben (Matsushita, Yoshimura, Chosa, Fuha[183)]). Wie dem auch sei, wenn diese Elephantiasis endemicus nur die äusseren Genitalien angreift, sieht sie ähnlich dem Ulcus rodens aus. Aber sie hat nicht so innige Bezieh-

ung mit dem Ulcus rodens wie die Elephantiasis sporadicus.

3. Eleph. congenita, eine Geschwulst, welche angeboren oder mit angeborener Disposition entsteht, ruft die Wucherung nicht nur der Haut und des subcutanen Bindegewebes, sondern auch der Gefässe, Nerven und der anderen Geweben hervor und nach der Menge der gewucherten Geweben kann man sie in die Angio-, Neuro-, und Fibrinoelephantiasis usw. unterscheiden, aber diese sind von verschiedener Art von unserer sog. Elephantiasis und darum erfordern keine Differentialdiagnose.

b) Carcinoma vulvae.

Carcinoma vulvae ist bald ähnlich einem oberflächlichen Geschwür, bald besitzt das Aussehen der diffusen Infiltration oder bildet ein hartes Knötchen in der Tiefe. Der Schmerz ist nicht so heftig in dem Beginn und vielmehr tritt das Juckgefühl auf, aber zuweilen wird ein heftiger Schmerz bei der Harnentleerung empfunden. Sie infiltriert gewöhnlich sehr schnell. Wenn ein Teil derselben verfällt, so wird sie stinkend und leicht blutend; und die Patientin gerät ziemlich schnell in die Schwäche wegen der schlechten Appetit. Unter den Umständen tritt eine reaktive Entzündung in der Schamlippe auf, die Labie verdickt ödematös, die Metastase der Leistendrüse wird hervorgerufen und das Aussehen kann mit dem Ulcus rodens sehr ähnlich werden. Aber die Differentialdiagnose ist leicht zu stellen infolge des Gestankes, der Morschheit und durch die mikroskopische Untersuchung.

c) Ulcus molle.

Dieses, eine kontagiöse Infektionskrankheit, wird verursacht durch die Streptobazillen (Ducrey). Das Geschwür desselben tritt innerhalb drei Tagen nach der Infektion auf, und hat die Grösse von einem Hirsekorn bis zu einer Kupfermünze von fünf Rin, ist rundlich. Meist entstehen mehrere Geschwüre gleichzeitig. Der Rand des Geschwürs ist steil, scharf begrenzt und leicht unterminiert, und der Boden desselben ist uneben und an welcher haftet ein grauer Belag fest Es ist nicht nur leicht blutend, sondern auch sezerniert eine grosse Menge vom Eiter, welcher eine heftige Infektionsfähigkeit besitzt, und wird mehr oder weniger mit dem Oedem verbunden, aber

dieses sieht ganz verschiedenartig von dem Oedem des Ulcus rodens aus. Und nach dem Zeitverlauf von vier bis acht Wochen, wird der Geschwürsboden sauber, wenn man auch das Geschwür stehen lässt, und eine gute Granulation bildet sich, und wird allmählich mit dem gesunden Epithel bedeckt. Ausserdem wird das Ulcus vom dolenten Bubo begleitet, und häufig vereitert es. Die Diagnose ist leicht, wenn man diese verschiedenen Punkte beachtet, aber im Beginn des Ulcus chronicum in der hinteren Kommisur ist dieses zuweilen schwer zu unterscheiden von dem gerade zu säubernden Ulcus molle. In solchem Falle soll man auf die Anamnese und dem Verlauf Rücksicht nehmen.

d. Syhpilis vulvae.

Das Ulcus durum entsteht etwa drei Wochen nach der unreinen Kohabitation und die Zahl des Geschwürs ist gewöhnlich eins. Der Rand ist nicht steil, aber scharf begrenzt wie geschnitten und die Bodenfläche ist glatt und eben, und besitzt einen bräunlichroten Glanz. Ein zähes Sekret wird von der Geschwürsfläche erzeugt und kann man sie schwer abwischen. Es hat die Konsistenz von Knorpel, die Grösse von Erbse bis Bohne und erzeugt häufig indolente Bubonen. Ausserdem bei dem primären Stadium der Syphilis ist die Wassermannsche Reaktion 38,6–6—98 %, durchschnittlich 69,8 % positiv (Noguchi) und ferner kann man Spirochaete pallida in der betreffenden Lokalität nachweisen, aber es ist nicht der Fall bei dem Ulcus rodens. Wenn man den klinischen Verlauf beobachtet, wird jene auch ohne Therapie nach einigen Monaten mit der schwachen Pigmentablagerung resorbiert und bei diesem Fall ist es selten, Narbe zu bilden, aber das Ulcus rodens ist schwer heilbar und ist gewöhnlich mit der Verdickung des Gewebes verbunden. Bisweilen in der primären Syphilis entsteht ein Oedema induratum oder indurativum in der Labia majora et minora, und kann ein hochgradiges Oedem und eine Anschwellung verursacht werden. Die Condylomata lata in dem sekundären Stadium ist eine breite platte Papel und wenn sie in das Geschwür übergehen, bildete sie einen schmutzigen Belag auf ihrer Oberfläche und erzeugt entzündliches Symptom in ihrer Umgebung und verursacht zuweilen ein hochgradiges Oedem auf der Schamlippe (Winckel). Dann zeigt sich ein makroskopisches Bild wie Ulcus rodens, aber dieses verschwindet infolge der antisyphilitischen Kur, und weil Wassermannsche Reaktion der

secundären Syphilis 73,3 bis 100,0 % durchschnittlich 89, 4 % positiv ist (Noguchi), soll man die Serumreaktion in Rücksicht nehmen.

Die Gumma vulvae der tertiären Syphilis greift keineswegs die äusseren Genitalien an, so glauben Fournier u. a., aber Neumann, Löwenbach u. a. behaupten, dass sie nicht selten zu den äusseren Genitalien, besonders zu der Urethra kommt. Nach Taylor soll die Syphilis der äusseren Genitalien mit Sarkom, Karzinom, Tuberkulose und Elephantiasis verwechselt werden. In der Tat ruft die Gumme vulvae bisweilen eine elephantiastische Verdickung hervor, hart und mächtig geschwollen, bringt eine papilläre Unebenheit auf ihrer Oberfläche hervor (Neumann), und wenn sie länger besteht, kommt es zu geschwürigem Zerfall, bildet einen Fistelgang und so gleicht sie dem Ulcus rodens. Aber, weil die Wassermannsche Reaktion der tertiären Syphilis 54,4 bis 100 % durchschnittlich 78,1 % positiv ist (Noguchi) und gut der antisyphilitischen Kur reagiert, so kann man die Gumma von dem Ulcus rodens diagnostisch unterscheiden.

e. Tuberculosis Vulvae.

Die Tuberkulose der weiblichen äusseren Genitalien kommt relativ selten vor und tritt gewöhnlich als ein geschwüriger Zustand auf. Dies ist klar aus den Beschreibungen von Chiari, Dechamps, Demme, Campana, Zweigbaum, Viatte, Müller und Emanuell. Dieses Geschwür besitzt eine unregelmässige Gestalt, einen gezackten Rand, den grauen, speckigen Belag und die käsige graue Knötchen, welche den Miliartuberkeln entsprechen, und es ist bei der Berührung schmerzhaft. Die oben genannten Punkte sind gleichsam die Eigentümlichkeiten des tuberkulösen Geschwürs, aber in neuerer Zeit behaupten die Forscher wie Rieck[97], Jesionek[48], Bender et Petit, Karajan, Mériel[79] und Daniel[19] das Vorhandensein von Tuberculosis vulvae hypertrophica. Die Fälle, welche von Nishioka[129], Kroemer[57] u. a. mitgeteilt waren, liessen die Geschwüre und die Wucherungen parallel vor sich gehen und sahen ganz ähnlich dem Ulcus rodens aus. Aber bei der Tuberkulose muss mikroskopisch ausser den käsig degenerierten Herden, die Epitheloidzellen, Riesenzellen und Tuberkelbazillen nachgewiesen werden. Es wäre sehr übereilt durch den Nachweis von den Haufen der kleinen Rundzellen und von der Riesenzellen sofort tuberkulös zu entscheiden. Auch bei der

Tuberkulose ist es zuweilen schwierig, die Tuberkelbazillen nachzuweisen. Wenn man auch die ähnlichen Bazillen auf den Ausstrichpräparaten färben kann, ist es unmöglich tuberkulös oder nicht zu entscheiden, wenn man nicht wiederholt ganau prüft und in dem Gewebe diese Bazillen nachweist, weil in der äusseren Genitalien die Smegmabazillen, welche bezüglich der Gestalt und Färbung grosse Aehnlichkeit mit der Tuberkelbrzillen haben, sich reichlich befinden. Die Tuberkulose des weblichen Geschlechtsorgans folgt häufig sekundär aus der Tuberkulose der anderen Organe und darum soll man es nicht vernachlässigen, das Vorhandensein des tuberkulösen Herdes in den anderen verschiedenen Körperteilen genau zu prüfen, wenn man sie diagnostizieren will. Ausserdem können die diagnostische Methode durch Tuberkulininjektion, die Augenlidreaktion, die Pirquetsche Reaktion und die Tierimpfung etwa zur Diagnose beitragen.

f. Lupus vulvae.

Lupus vulvæ ist eine Bezeichnung, welche vor die Entdeckung der Tuberkelbazillen für die verschiedenen Geschwüre der äusseren Genitalien missgebraucht wurde, aber in jetziger Bedeutung ist er eine Hautkrankheit, welche durch Tuberkelbazillen erzeugt wird, und er besitzt eigentümliche Knötchen, die Infiltration, die Epidermisborken und hässliche Narbenbildung usw. Er greift die äusseren Genitalien äusserst selten an, und Küstner[58] sagt, dass er einen unzweideutigen Fall von Lupus der Vulva und der untersten Partie der Vagina während über vierzehn Jahren betrachtet hat; und auch die anderen Autoren das Vorhandensein von Lupus vulvae in Zweifel ziehen. Darum soll man sehr vorsichtig sein bei der Diagnosenstellung. Ausser den oben beschriebenen Krankheitsbildern wie bei dem Lupus facialis, kann man Lupus vulvæ mikroskopisch den Tuberkelherd und die Tuberkelbazillen nachweisen, und so ist es sehr unpassend, diesen Krankheitsnamen im Sinne, der vor der Entdeckung der Tuberkelbazillen missgedeutet wurde, zu brauchen. Noch über diesen Krankheitsnamen will ich in dem folgenden Abschnitt von Benennung weiter sprechen, aber es ist nicht zu billigen, dass die Gelehrten wie Hofmeier[41], Fritsch[28], Fehling u. Franz[30] u. a. noch jetzt den echten Lupus vulvæ mit dem Ulcus rodens verwechseln.

IV. Auszüge aus den eigenen Krankheitsfällen.

Nun werde ich über die Krankheitsfälle, die ich selbst beobachtet hat, erwähnen:

Fall 1. Patientin: T. Y. eine 39jährige Bäuerin, (Kameoka-mura, Nishisonogi-gun, Nagasaki-ken) wurde am 13. Oktober 1911 in der Klinik aufgenommen, und am 29. Juni 1912 entlassen.

Hauptklagen: 1. eitriger Ausfluss, 2. Schmerz bei der Harnentleerung, 3. Geschwür der äusseren Genitalien.

Anamnese: Eltern und jüngere Geschwister alle gesund. Die Vermählung im Alter von 19 Jahren. Ihrer Gatte hat seit früher immer am Tripper gelitten. Die Kranke selbst will eigentlich gesund gewesen sein. Erste Menstruation mit ihrem siebzehnten Lebensjahr. Die Menstruation erfolgte seitdem immer in regelmässiger Weise, und war mit dem Unterbauchschmerz verbunden. Schwangerschaft und Geburt niemals.

Krankheitsverlauf: Im Juni 1908 entstanden Inguinalbubonen ohne spontanen Schmerz, aber mit mittelmässigem Druckschmerz auf den beiden Seiten, ohne die Patientin sich selbst syphilitisches Geschwür des Schamteils zu merken. Sie schwollen bei dem Gang von langer Strecke an, verkleinerten bei der Ruhe und wurden von einem Arzt exstirpiert.

Jedoch ein Monat später wurde der Schmerz der äusseren Genitalien bei der Harnentleerung gefühlt, aber keine Läsion an demselben Teil bemerkt. Weiter ein Monat später entdeckte die Patientin selbst auf der Innenfläche der linken kleinen Schamlippe ein rötliches Geschwür ungefähr von der Grösse einer kleinen roten Bohne. Dieses Geschwür vergrösserte sich trotz der ärztlichen Behandlung, und obgleich der erstens entstandene Teil desselben unter der Narbenbildung heilte, griff es einerseits oben die Umgebung der Urethra an und weiter erreichte es die Innenfläche der linken kleinen Schamlippe. Spontane Schmerzen vorhanden, aber besonders heftige Schmerzen bei der Harnentleerung. Wenn in der Nacht das Sekret stagnierte, wurde ein heftiger Schmerz gefühlt und das Schlafen unmöglich. Wenn die Patientin aufstand und durch Sitzbad den Schamteil reinigte, milderten die Schmerzen. Infolge der Schmerzen war der Gang ein wenig mühsam.

Status praesens: Die Patientin ist mittelgross und mittelmässig genährt; keine Narbe an der Haut und der sichtbaren Schleimhaut. An den beiden Seiten des Halses sind einige elastisch derbe, erbsengrosse, nicht druckempfindliche Lymphdrüsen zu betasten. Keine Anschwellung der Kubitaldrüse. Die Eingeweide ohne Besonderheiten.

Lokale Befunde: (Tafel I, Fig. 1 u. 2.) An beiden Leistengegenden sind eine Inzisionsnarbe und einige erbsengrosse Lymphdrüsenanschwellungen wahrzunehmen. Linke kleine Schamlippe und Praeputium clitoridis sind ödematös derb angeschwollen und die Oberfläche der ersteren etwas warzenförmig. Die Innenfläche der rechten kleinen Schamlippe breit zerstört; und der Rand des Geschwürs scharf begrenzt und infiltriert, und überdies ist die rechte Seite unterminiert; der Boden desselben fast glatt und in verschiedenen Stellen gelblich belegt. Der Vorhof unterhalb der Kitzler ist so tief zerstört, dass eine Zeigefingerspitze

darin enthalten werden kann. Diese Geschwüre erzeugen einen heftigen Schmerz bei der Palpation. Die Harnröhrenwulst ist verdickt, und der grösste Teil der Urethra infolge der beiderseitigen Gewebsdestruktion in eine vordere und eine hintere Lippe gespalten, und die hintere herabhängend verengert den Scheideneingang. Der übrige Teil der Urethra ist sehr verkürzt und die Partie von M. sphincter vesicae narbig stenosiert, so dass die Einführung eines Katheters schwierig ist. Der Scheideneingang ist grösstenteils narbig verändert, Carunculae myrtiformes ödematös angeschwollen und zeigen kleinpolypöses Aussehen. Keine Rektumstenose und Fistelgänge vorhanden.

Der Uterus stark anteflektiert,—vertiert und sinistroponiert. Das linke Lig. sacrouterinum stark narbig verkürzt. Das rechte Ovarium ist deszendiert, aber nicht angeschwollen. Das linke ist mit dem Beckenperitoneum breit verwachsen. Beckenneigung 40°.

Verlauf und Behandlung: Die Patientin klagte über den heftigen Schmerz des geschwürigen Teiles, so dass sie das Gemisch von Antipyrin und phosphorsaurem Kodein erhielt, und ferner wurde Veronal gegeben wegen der allnächtlichen Schlaflosigkeit durch den Schmerz, und die betreffende Stelle wurde reinigt und mit Dermatol bepudert. Am 19. Oktober die Blutentziehung. Die Untersuchung von Filarialarven durch A. o. Prof. Mochizuki fiel negativ aus. Am 1. und 7. November die Untersuchung von Wassermann'scher Reaktion auch negativ. Auch negativ das Aufsuchen von Spirochaete pallida durch Giemsafärbung, doch durch antisyphilitische Kur wurde der Verlauf beobachtet. Antisyphilitische Kur: Die Injektion des salicylsauren Quecksilbers und Jodkali in steigender Dose als innerliches Mittel. Wir injizierten zweimal wöchentlich intraglutäal je eine halbe Spritze von 10% salicylsaurem Quecksilberleberthran (oder -olivenöl od. -paraffinöl), und als innerliches Mittel wurde Jodkali in der folgenden Weise gegeben: von 1 beginnend bis zu 7 unter der täglichen Zunahme von 0,1, dann zu 3 unter der täglichen Abnahme von 0,1, und schliesslich mit diesem 3 fortgesetzt. Anfangs wurde die geschwürige Fläche mit dem Kalomel bepudert, aber nach kurzer Zeit wurde sie leicht blutend und eine Ueberempfindlichkeit auftrat und die Patientin kann es nicht ertragen, so dass sie statt dessen Dermatol und Jodoform erhielt. Und gegen 29. November traten der Appetitmangel, der Kopfschmerz, der Schwindel und der Durchfall als die Nebenwirkungen der Hg-therapie auf, so dass die Injektion eine Zeit lang unterbrochen wurde, doch schliesslich setzte man die antisyphilitische Kur von 9. November bis zu Juni des nächsten Jahres fort. Noch bisweilen wurde eine Aetzung mit Sibernitrat ausgeführt, um die Bildung der Epidermis von der geschwürigen Fläche zu befördern.

Durch die oben genannten Behandlungen und noch dazu durch Ruhe und Sauberkeit, nahm die elephantiastische Verdickung vom Praeputium clitoridis merklich ab, die geschwürige Fläche wurde allmählich von rechts mit der Epidermis überzogen und zeigte eine blasse Farbe, und das Zentrum des Geschwürs ward mit der Zeit blassrötlich, während es anfangs hoch rötlich gewesen und auf den verschiedenen Stellen gelblich belegt worden war. Aber indem einerseits der alte geschwürige Teil zur Heilung ging, schritt die zerstörende Wirkung an der Innenfläche von Praeputium clitoridis deutlich fort, und gegen die Mitte des Januars vom nächsten Jahre wurde die fast sämtliche Bindegewebe der Kitzlervorhaut zerfressen und nur die Oberhaut war erhalten, und von beidenseiten den Kitzler umgehend konnte eine Zeigefingerspitze in den Innenraum eingeführt werden. Am Ende des Februars tritt von innen aus zwischen Frenulum clitoridis und Praeputium clitoridis eine Perforation von der Grösse einer kleinen roten Bohne auf, und ferner am 11. April wurde noch eine Durchbohrung von der Grösse über einer kleinen roten Bohne an der linken Seite von

Praeputium clitoridis verursacht. Die Untersuchung von Wassermann'scher Reaktion am 16. Mai fiel negativ aus.

Am 12., 25. und 26. Mai wurde die Konjunktivalreaktion geprüft mit einer Alttuberkulinlösung, und war sie negativ. Am 30. März 4,55 Uhr p.m. wurde 0,1 mg Alttuberkulin als die Prüfung der Tuberkulinreaktion injiziert, betrug die höchste Temperatur bis zu 2 Tagen später 37.° Am 1. April 7,00 Uhr p.m. Einspritzung von 0,5 mg Alttuberkulin, und die höchste Temperatur 37,2°C nachmittags 6 Uhr nächsten Tages. Injektion von 1,0 mg um 4 Uhr 40 Minuten 3. April, und die Temperatur: 37,3°C (Um 6 Uhr p.m. 4. April), 37,5°C (die höchste) nachmittags 9 Uhr desselben Tages. Einspritzung von 5 mg nachmittags 4 Uhr des 5. April, und die Körpertemperatur: 37,1°C (nachmittags 3 und 6 Uhr des nächsten Tages), und weniger als 37°C bei den übrigen Zeiten. Und Tuberkulininjektion von 10 mg nachmittags 5 Uhr 55 Minuten am 7., und die Temperatur: 37,2°C (am Mittag und nachmittags 3 Uhr des nächsten Tages), 37,5°C (nachmittags 6 Uhr), und 37,2°C (nachmittages 9 Uhr) und weniger als 37°C nach 9 Uhr. Auch die Pirquet'sche Reaktion fiel sehr schwach positiv aus, und das Sekret aus der betreffenden geschwürigen Stelle wurde angesammelt, gemischt mit physiologischer Kochsalzlösung und in die Bauchhöhle des Meerschweinchens injiziert, aber das Tier war lange Zeit lebhaft am Leben geblieben. Am 15. Mai resezierte ich kleine Schamlippen, Praeputium clitoridis und Clitoris um geschwürige und verdickte Teile sämtlich wegzuschaffen, aber nur die im Vorhof zurückgebliebenen Geschwüre waren in keiner Weise zu entfernen, so dass sie gelassen wurden, wie sie waren. Der Verlauf nach der Operation war günstig, und ganz schmerzlos, als die Patientin das Krankenhaus verliess, und eine sehr kleine geschwürige Fläche war auf dem Vorhof zurückgeblieben.

Histologische Befunde: 1. Unterer Teil der linken kleinen Schamlippe, welcher am 27. Okt. probeweise ausgeschnitten wurde: Die Epidermis ohne Veränderungen. Viele Bindegewebsbündeln, welche in die hyaline Degeneration geraten sind, verlaufen durcheinander. Und wir sehen dazwischen die Ansammlungen von Lymphzellen. Gefässwand verdickt; viele Lymphgefässe. Keine Riesenzellen.

3. Ein anderer Teil des obigen (siehe Tafel II, Fig. 5): Die Oberhaut ohne Veränderungen. Das Bindegewebe faserreich und kernarm, und darin in verschiedener Stelle zerstreuen sich die mit Blutkörperchen gefüllten Gefässe, und in der Umgebung der Gefässe und zwischen den Bindegewebsfasern befinden sich die rundlichen oder linienförmigen oder unregelmässigen Geflechte der Kleinrundzellen. Keine Riesenzellen und nekrotischen Herde.

4. Ein anderer Teil des obigen: Unter der sehr dünnen papillenlosen Oberhaut, befindet sich ein breiter Haufen der Rundzellens und dadurch verlaufen die Bindegewebsfaser und Kapillaren. Je weiter von der Oberfläche entfernt, um so mehr kommen kernarme Bindegewebsfasern vor, und darin befinden sich Rundzellen, welche rundliche, linienförmige oder unregelmässige Herde bilden.

Fall 2. Die Patientin: N. Y. eine 39 jährige Bäuerin. (Tsuno-mura, Naoiri-gun, Ōita-ken.) Sie wurde am 24. November 1912 in die Klinik aufgenommen, und entliess das Krankenhaus am 3. Juli 1913. Untersuchungsnummer: No. 3034 des Jahres 1912. Aufnahmenummer: No. 434 desselben Jahres.

Hauptklage: Ein Geschwür an den äusseren Genitalien.

Anamnese: Ihrer Vater starb an Dysenterie(?) vor 6 Jahren, aber ihre Mutter gesund. Ihre 5 Geschwister alle gesund. In ihrem zwanzigsten Lebensjahr verheiratete sie sich, 13 Jahre später starb ihrer Gatte, und so heiratete sie wieder in ihrem achtunddreissigsten Lebensjahre, doch Ehescheidung vor dem Verlauf von 1 Jahr. Sie ist von Geburt gesund gewesen. Erste Menstruation in ihrem achtzehenten Lebensjehre. Die Menstrua-

tion erfolgte seitdem immer in unregelmässiger Weise, und ward erst nach ihrem dreissigsten Lebensjahre stets regelmässig. Dauer 3 Tage, in geringer Menge, und mit leichtem Lendenschmerz verbunden. Keine Schwangerschaft und Geburt.

Krankheitsverlauf: Im Alter von zwanzig Jahren wurden schmerzhafte Anschwellungen an den beiden Leistendrüsen der Patientin verursacht, ohne ein venerisches Geschwür entstand. Und angeblich durch den Zauber bildete die rechte Anschwellung einen Fistelgang und scheidete Eiter aus, und die linke heilte sich durch Resorption. In ihrem dreiundzwanzigsten Lebensjahr wurde ein schmerzhaftes Geschwür am Rektum erzeugt, und es blutete bei der Stuhlentleerung. Dabei Haarausfall, Heiserkeit, Schmerz des Kehlschlundkopfes, Kopfschmerz, und viele Ausschläge an den Brust- u. Rückengegenden. Nachher ohne Schmerz und Bluten bei der Kotentleerung; aber eine Beschwerde, als die Kotmasse leicht hart war. Am 20. Februar 1912 entstand ein Geschwür in der Nähe der Fossa navicularis, und tief mit dem Mastdarm kommunizierte es, und bisweilen gingen Gase daraus ab. Und in April schwoll die rechte Schamlippe stark an, und sehr schmerzhaft, aber nach Entleerung der grossen Menge von Eiter nahmen Schwellung und Schmerz ab. Keine erysipelatöse Anfälle an den äusseren Genitalien.

Status praesens: Eine stark gebaute, mittelgrosse Frau von guter Ernährung. Die verschiedenen Organe von Bauch- und Brustgegenden ohne Besonderheiten. Haut und sichtbare Schleimhaut nichts Besonders, ausser den zahllosen, weisslichen Narben von der Grösse einer Kleinfingerspitze über die rechtsseitige Brustfläche und ganze Rückenfläche. Keine Anschwellungen der Halsdrüsen und Kubitaldrüsen.

Lokale Befunde: (Tafel II, Fig. 6) Zahlreiche Leistendrüsen von beiden Seiten sind ungefähr bis zu der Grösse einer Kleinfingerspitze angeschwollen, und kein Druckschmerz. Eine kleine, weissliche und rundliche Narbe an der rechten Leistengegend. Diese soll dadurch entstanden sein, dass im Alter von zwanzig Jahren ein vereiterter Bubo durchbrach. Die rechte grosse Schamlippe ist chronisch ödematös angeschwollen, und die Oberfläche derselben glatt und intakt. Auf der Fossa navicularis zwischen Hymen und Frenulum labiorum pudendi befindet sich ein scharfrandiges Geschwür von der Grösse einer Zeigefingerspitze. Der Boden desselben ist teils speckig belegt, aber andere Teile desselben glatt und rötlich. Aus der unteren Ecke dieses Geschwürs entspringt ein Fistelgang, und steigt die Rektovaginalscheidewand entlang empor und schliesslich erreicht das Rektum. Seine Länge 3 cm. Auch auf der Innenfläche der rechten grossen Schamlippe befindet sich ein kleines Loch. Wenn man eine Sonde darin 3,5 cm weiter einführt, dann erreicht sie das Rektum. Auch die äusseren Hämorrhoiden verhärten sich ödematös und sehen dunkelbraun aus. Das Rektum verengert sich narbig so stark in der Höhe, ungefähr 2 cm vom Anus entfernt, dass eine Zeigefingerspitze dadurch nicht passieren kann. Das Septum rectovaginale infiltriert sich bis zu Fornix vaginae und verhärtet sich. Scheide ohne Besonderheiten. Der Uterus ist retrosinistrovertiert und leicht sinistroponiert. Das Corpus uteri normal gross und normal konsistent. Die Adnexen beiderseits intakt.

Die Beckenneigung ∠41.°

Verlauf und Behandlung: Wie bei dem Fall 1, durch die Injektion des salicylsauren Quecksilbers und Einnehmen von Jodkali wurde die antisyphilitische Kur energisch ausgeführt und über dem Geschwür wurden Kalomel, Dermatol und Jodoform etc

bepudert und bisweilen mit Silbernitrat geätzt. In den Fistelgang an der Innenfläche der rechten Schamlippe ein Gazestück eingeführt, um Eiter auszuscheiden. Die Rektumstenose wurde allmählich erweitert durch einen mit Kondom überzogenen Finger. Während die Patientin in dem Krankenhaus aufgenommen war, wurden die folgenden Untersuchungen gemacht, und sie fielen alle negativ aus.

Untersuchung von Spirochaete pallida: (Am 18. Januar, 25. desselben Monats, und noch mehrere Male) . . . . . negativ,
Wassermann'sche Reaktion: (16. März) . . . . . negativ,
Untersuchung von Filarialarven: (23. u. 24. April, A. o. Prof. Mochizuki) . . . . . negativ,
Pirquet'sche Reaktion: (29. Feb. und andere Zeit) . . . . . negativ,
Untersuchung durch Tuberkulininjektion: (Seit 30. März, wie Fall 1 fünf Male) . . . . . negativ,
Ophthalmoreaktion nach Calmette, Wolff-Eisner: (12., 13., 26. u. 27. März) . . . . . negativ.

Wie oben erwähnt, durch Ruhe, Sauberkeit, energische antisyphilitische Kur und die Rektumdilatation begann die Rektumstenose gegen 17. Januar 1912 allmählich zu erweitern, und erst da konnte ein Zeigefinger dadurch passieren, und daher ging keine Gase aus dem Fistelgang ab; doch der Verlauf der Heilung von der geschwürigen Fläche bald gut bald schlecht. In der Mitte des Januars ward nämlich die geschwürige Fläche eng, doch im Beginn des Februars erweiterte sie wieder, und weiter im Ende desselben Monats grösstenteils mit Oberhaut überzogen, und wieder im Beginn des Märzes trat die scheinbare Obliteration des Fistelganges auf und danach erweiterte die Fistel weiter.

Weil die Umstände wie oben waren, hielten wir den Erfolg eines operativen Eingriffes für uneklatant; trotzdem entschlossen wir uns zu einer Operation, und wir schufen operativ das Geschwür und das Narbengewebe in der Umgebung vom Fistelgange weg und nähten sie zusammen. Wir entfernten die Nahtfäden nach einer Woche, und zu unserem Bedauern war die Operation fast so erfolglos, dass nur der Verschluss der tieferen Teile hervorgerufen wurde und die Oberfläche gänzlich klaffte. Seitdem war die Neubildung der Granulation von der Wundfläche sehr gut gewesen, und man bemerkte die Induration des Septum rectovaginale sehr erweichen, aber am 3. Juli wegen ihrer Geschäfte verliess die Patientin das Krankenhaus, ohne gänzliche Heilung.

Histologische Befunde: (Derjenige Teil, der operativ herausgeschnitten wurde.) Man sieht nur faserreiches Bindegewebe, und dasjenige Bindegewebe, welches in hyaline Degeneration geraten ist, und Muskelfasern. Nicht so viele Blut- u. Lymphgefässe. Keine nekrotische Herde, keine Herde der käsigen Degeneration und Riesenzellen. Zahlreiche Rundzelleninfitration an derjenigen Stelle, welche der Wand des Fistelganges entsprechen.

Fall 3. Die Patientin: N. Ya. eine 35 jährige Frau eines Zimmermannes, (Sekiuchimura, Kasuya-gun, Fukuoka-ken.) wurde 17. April 1912 in die Klinik aufgenommen, und am 6. Juli desselben Jahres entlassen.

Hauptklagen: 1. Tumor an den äusseren Genitalien, 2. Incontinentia urinae, 3. Stuhlverstopfung.

Anamnese: Keine erbliche Disposition. Ihre Gatte litt einst v r 14 Jahren an Syphilis und Tripper. Die Patientin gesund von Geburt, und hatte als 14 jähriges Mädchen die erste Regel. Die Menstruation erfolgte seitdem immer in unregelmässiger Weise und fehlte zuweilen, währte 3 Tage fort, von mittlerer Menge und mit Lenden- u. Unterbauch-

schmerz verbunden. Heiraten in ihrem zweiundzwanzigsten Lebensjahre. Keine Schwangerschaft.

Krankheitsverlauf: Harndrang und Schmerz bei der Harnentleerung in ihrem dreiundzwanzigsten Lebensjahre. Bald danach entstand ein schmerzhafter Bubo auf der linken Leistengegend und er heilte sich durch ärztliche Operation. Dann auch auf der rechten Seite wurde eine indolente Anschwellung der Leistendrüse erzeugt aber sie zerplatzte von selbst und heilte. Ungefähr drei Jahre später entstand eine schmerzlose Hervorragung von der Grösse eines Daumens auf der linken grossen Schamlippe, und noch 2 Jahre danach schwoll die rechte grosse Schamlippe an. Die beiderseitigen Labien nahmen an ihrer Grösse allmählich zu und sind bis zu jetzigem Zustand gekommen. Seit acht oder neun Jahren Incontinentia urinae, Juckgefühl an dem äusseren Schamteile, und die Entstehung der Geschwüre auf den verschiedenen Stellen von der Vulva usw. Seit dem Juli des vorigen Jahres Tenesmus, Obstipation etc. Keine bisherige erysipelatöse Anfälle auf den äusseren Genitalien.

Status praesens: eine mittelmässig gebaute, gut ernährte Person. Verschiedene Organe von Brust- und Bauchgegenden ohne Besonderheiten.

Lokale Befunde: (Tafel I, Fig. 3) Auf der linken Leistengegend eine grosse Inzisionsnarbe von der 9 cm Länge, und auf der rechten eine Narbe von der 2 Länge. Die linke grosse Schamlippe bildet einen elastisch weichen, elephantiastischen Tumor, welcher etwas kleiner als eine Faust ist und 11 cm Länge und 6 cm Breite hat. Die Basis dieses Tumors verengert sich ein wenig wie ein Stiel, so dass er pendelartig sich bewegen kann. Ebenso verdickt die rechte grosse Schamlippe, und das obere Ende desselben ist nach oben gerichtet und erstreckt sich gerade wie ein Penis. Sie ist 9 cm lang und 2,5 cm breit. Auch der Schamberg verdickt sich mittelmässig. Clitoris und Praeputium clitoridis sind breit und lang, und verwandelten sich in einen unregelmässig gestalteten, elastisch harten Tumor, dessen Gestalt gerade wie die Hand eines Kindes aussieht und dessen Länge 6,5 cm beträgt. Wenn man die Schamlippen spreizt, sieht man auf dem Vorhof ein seichtes Geschwür in der Umgebung des Scheideneinganges vorkommen. Auf verschiedenen Stellen befinden sich tiefere Geschwüre und man sieht an einigen Stellen perforierte Teile und brückenartiges Gewebe, welches darüber sich erstreckt. Diese Geschwüre sind sehr alt und machen grössteils Narbenbildung und sind schmerzlos. Introitus vaginae ist gänzlich ringförmig zerfressen worden und das eigentliche Scheidenrohr zieht sich völlig in die Tiefe zurück, und Carunculae hymenales verändelten sich auf den verschiedenen Stellen in langen, unregelmässig gestalteten, ödematösen, polypösen Gebilden. Urethra ist gänzlich bis zum M. sphincter int. zerstört, und wenn ein Zeigefinger bei der inneren Untersuchung unvorsichtig in die Seheide eingeführt wird, erreicht er leicht das Innere der Harnblase. Häufig Incontinentia urinae. Die Rektovaginalscheidewand ist, von der hinteren Kommissur ungefähr 1 cm entfernt, durchbohrt in der Grösse eines Bleistiftes und nicht nur Gase, sondern auch wässeriger oder schleimiger Kot werden unwillkürlich entleeren. Keine Rektumstenose. Beckenneigung $\angle 30°$.

Verlauf und Behandlung:

Untersuchung von Filarialarven: (23., 24. u. 29. April, A. o. Prof. Mochizuki) . . . . . negativ.

Wassermannsche Reaktion: (4. u. 10. Mai, Dr. Moriya) . . . . negativ,

Pirquetsche Reaktion: (14. Juli) . . . . . schwach positiv,

Färbung der Tuberkelbazillen: (einige Male) . . . . . negativ,
Kochsche probatorische Tuberkulininjektion: (5 Male seit dem 1. Juni) . . . . . negativ.

Versuchsweise eine energische antiluetische Kur durch Einnehmen von Jodkali und die Injektion vom salicylsauren Quecksilber ausgeführt, und der Tumor der Schamlippen wurde durch T-Binde suspendiert, um Stauung zu hindern, doch alles war gänzlich erfolglos. Daher wurden die angeschwollenen Partien operativ abgetragen, und die Wundfläche war fast geheilt bis zur Zeit, als die Patientin entlassen wurde. Für die Mastdarmvorhoffistel und die Harnröhrenzerstörung ist auf keinen Fall eine vollkommene Therapie zu hoffen, und deshalb liessen wir sie wie sie waren; doch als die Kranke entlassen wurde, hatte sich Incontinentia urinae usw. etwas erleichtert.

Histologische Befunde: (Wir machten sechs Präparate aus den verschiedenen Stellen von demjenigen Teile, welcher operativ herausgeschnitten wurde.) 1. Die Oberhaut ist im allgemeinen dünn, die Papillen relativ lang. Die Epidermisschicht desjenigen Teiles, dessen Geschwüre fast geheilt sind, ist sehr platt und dünn, und besteht fast nur aus der Hornschicht, und die Papillarfortsätze fehlen sich. Und wenn man weiter den geschwürigen Teil betrachtet, sieht er die Oberhaut plötzlich verschwinden und nur Granulationsgewebe nackt erscheinen, und bemerkt das Gemisch von der Infiltration der kleinen Rundzellen und der Erythrozyten. Nämlich in diesem geschwürigen Teil und in der Tiefe des neuerdings mit Oberhaut überzogenen Teiles werden zahllose Ansammlungen der Rundzellen, viele Gefässneubildungen und eine Blutung gesehen, und fast keine Bindegewebsfasern (Tafel IV, Fig. 13). Je nachdem von der geschwürigen Fläche entfernt, befinden sich kernarme Bindegewebsfasern linienförmig, und Ansammlungen der Rundzellen in der Umgebung der Blutgefässe. Wenn weiter von dem geschwürigen Teile entfernt, werden keine Rundzellen gesehen sondern nur entwickeln sich stark die Bindegewebsfasern und dadurch verlaufen die Blutgegefässe. Keine Herde der käsigen Degeneration und Riesenzellen.

2. (Ein nur verdickter Teil, welcher keine Beziehung mit dem Geschwür hat.): Die Oberhaut dünn, die Papillen selten vorhanden. Subkutan sind nur viele Zellen vorhanden, und keine besonderen Veränderungen. In der Tiefe sind die kernarme Bindegewebsfasern stark entwickelt und die Blutgefässe gewuchert. Noch die Kapillaren sind vom Zentrum zur Peripherie reichlich radiär ausgestrahlt.

3. Die Länge und Grösse der Papillen ungleichmässig. Subkutan in den verschiedenen Stellen sind die Herde der Rundzelleninfiltration zerstreut, und man sieht Lymph- u. Blutgefässe zwischen den Bindegewebsfasern. Keine Riesenzellen und Herde der käsigen Degeneration.

4. Die Epidermis und Papillen niedrig, und diese fehlen gänzlich in vielen Stellen. Subkutan Infiltration der reichlichen Rundzellen und Gefässwucherung. Von der Oberfläche entfernt kommen stellenweise Ansammlungen der Rundzellen vor.

5. Oberhaut dünn, die Papillen lang und gross. Subkutan und tief kämmen die Haufen der Rundzellen vor, und ihre Gestalt bald rundlich bald sehr länglich linienförmig. Und manche dieser Haufen sind in der Umgebung der Gefässe, und die anderen Haufen unter den Bindegewebsfasern vorhanden. Wucherung der Gefässe. Keine Riesenzellen.

6. Die Epidermis dünn, die Papillen niedrig und wenig vorhanden. Subkutan ist eine Stelle vorhannen, wo Zellen etwas reichlich diffus vorkommen. An verschiedenen Orten von der tiefen Schicht sieht man die Rundzellen, welche keine Beziehung mit Blutgefässen haben und wie Lymphfollikel sich anhäufen. Subkutan zahlreiche Lymphräume.

Fall 4. Die Patientin: T. A. 45 jährige Bäuerin, (Kasamatsu, Kurate-gun, Fukuoka-ken.) wurde am 3. März 1914 in die Klinik aufgenommen und am 15. Mai desselben Jahres entlassen.

Hauptklagen: 1. Anschwellung der äusseren Genitalien, 2. Ausfluss.

Anamnese: Ungefähr vor 12 oder 13 Jahren entstand ein Geschwür an den äusseren Genitalien, welches etwas schmerzhaft bei der Betastung und nicht leicht blutend war, doch heilte es durch ärztliche Therapie nach 3 Monaten. Damals war ihrer Gatte an einem rechtsseitigen Bubo gelitten, aber dieser heilte sich durch ärztliche Inzision etwa nach 1 Monat. Aber die Patientin selbst bemerkte keine Anschwellungen ihrer Leistendrüsen.

Vor 4 oder 5 Jahren wurde die Anschwellung der äusseren Genitalien hervorgerufen ohne anerkennbare Ursachen, und zwar anfangs trat sie durch Sitzbad zurück, aber später war es nicht der Fall. Damals bemerkte die Patientin ein Geschwür an der Innenfläche der linken kleinen Schamlippe, welches gewöhnlich nicht so schmerzhaft war, aber ein brennendes Gefühl bei der Harnentleerung gibt; und dieses Geschwür vergrösserte sich allmählich, durchbohrte die kleine Schamlippe, und heilte sich nach einem Monat. Vor 2 oder 3 Jahren wurde ein Geschwür an der Innenfläche der rechten kleinen Schamlippe wieder aufgefunden, und dieses zerfrass allmählich in der Tiefe und trennte das untere Ende der rechten kleinen Schamlippe ganz schmerzlos ab. Seit dem Oktober des vorigen Jahres entstand weiter ein Geschwür an dem oberen Teile der Harnröhrenmündung, ist allmählich vergrössernd. Keine bisherigen erysipelatösen Anfälle an den äusseren Genitalien.

Status praesens: Eine mittelmässig gebaute, etwas abgemagerte, doch nicht anämische Frau. Die Brust- u. Baucheingeweide ohne Besonderheiten.

Lokale Befunde: (Tafel I, Fig. 4) Anschwellungen der mehreren Leistendrüsen von beiderseiten, welche die Grösse einer Kleinfingerspitze haben, aber keine Narbe an den Inguinalgegenden. Die beiderseitigen kleinen Schamlippen sind stark ödematös angeschwollen, die Konsistenz derb. Auch Clitoris und Praeputium clitoridis sind hypertrophisch. Die untere Hälfte der rechten kleinen Schamlippe ist von ihrer Basis gänzlich abgetrennt, und stellt ein mit scharfem Rand begrenztes, seichtes Geschwür dar (Tafel I, Fig. 4). Dieses Geschwür ganz schmerzlos auch bei der Betastung. Auch der untere Teil der linken kleinen Schamlippe besitzt zwei durchbohrte Löcher. In der Umgebung der äusseren Harnröhrenmündung befindet sich ein ziehmlich tiefes Geschwür von der Grösse einer Daumenspitze. Der Scheideneingang ist diffus verdickt, und Carunculae hymenales sind ebenso verdickt und derb. Innere Geschlechtsorgane ohne Besonderheiten. Keine Rektumstenose. Beckenneigung $\angle 35°$.

Verlauf und Behandlung:

Untersuchung von Filarialarven: (8. März, A. o. Prof. Mochizuki.) . . . . . negativ,
Pirquet'sche Reaktion: (7. März.) . . . . . negativ,
Dieselbe: (9. März) . . . . . schwach positiv,
Dieselbe: (10. u. 12. März) . . . . . negativ,
Untersuchung der Tuberkelbazillen: (mehrere Male) . . . . . negativ,
Untersuchung mit Tuberkulininjektion: (Seit 11. März, allmählich vermehrte Mengen. 4 Male) . . . . . negativ,
Untersuchung von Spirochaete pallida: (einige Male) . . . . . negativ.

Am 24. März injizierten wir intravenös 0,6 Neo-Salvarsan dann wurde die intraglutäale Injektion vom salicylsauren Quecksilber fortgesetzt, und die geschwürige Fläche sauber gehalten und mit Dermatol zerstreut, doch kein merklicher Erfolg. Deshalb am 26. April wurde der angeschwollene und geschwürige Teil operativ herausgeschnitten, und zusammengenäht; und dann durch diese Operation heilten sich die elephantiastische Anschwellung der kleinen Schamlippe und das Geschwür des unteren Endes derselben, als die Patientin am 16. Mai entlassen wurde, doch war das Geschwür in der Umgebung der Urethralmündung vielmehr etwas grösser geworden, als bei der Aufnahme.

Pathologisch histologische Befunde: (Wir stellten die Praeparate dar aus den einigen Stellen von den Teilen, welche am 11. März probeweise, und am 26. April operativ abgeschnitten wurden, und mikroskopierten sie.)

1. Derjeniger Teil, der untersuchungsweise weggeschaffen wurde: Die Oberhaut fehlt freilich gänzlich an dem geschwürigen Teile, verdickt an dem Rande des Geschwürs, und die Papillen sind gewuchert und verlängert. Die Oberhaut geht stellenweise bald plötzlich bald allmählich in das Geschwür über. Je weiter von dem Geschwür entfernt, um so dünner wird die Oberhaut, und um so niedriger werden auch die Papillen. Am Boden des Geschwürs und in seiner Umgebung häufen zahllose Rundzellen an, und dazwischen befinden sich Fibrin. Kapillaren sind reichlich gewuchert, und laufen durcheinander, und ihre Intimazellen sehen vergrössert aus. Nach Jadassohn'scher spezifischer Färbungsmethode sieht man die oben genannten Rundzellen sämtlich aus Plasmazellen bestehen. Je weiter von dem Geschwür entfernt, um so reichlicher werden die Bindegewebsfasern. An der Stelle, welche etwa nahe dem Geschwür liegt, durchdringen die Bindegewebsbündeln zwischen den Rundzellenhaufen, aber je nachdem vom Geschwür entfernt, bemerkt man verschiedenförmige Rundzellengruppen unter den bindegewebigen Grundsubstanzen vorhanden. Das Bindegewebe ist sehr locker und fein, und zwischen den Bindegewebsfasern befinden sich Fibrine. Manche Kerne der Bindegewebszellen sind linienförmig, aber im allgemeinen sind die Kerne mehr spindelförmig.

2. Ein Präparat, welches aus dem operativ abgeschnittenen Stücke dargestellt wurde: Die Oberhaut fast ohne Veränderungen ausser dem geschwürigen Teile. Der Boden des Geschwürs besteht aus zahllosen Anhäufungen der Lymphozyten; und die Entwicklung der Kapillaren mittelmässig, und gleichsam nicht so lebhaft. Je weiter von dem geschwürigen Teile entfernt, um so mehr vermehrt das Bindegewebe, und man sieht darunter verschiedenförmige Rundzellenanhäufungen vorhanden. An einer Stelle der Rundzellenhaufen sieht man 3 Riesenzellen fast in einer Linie vorkommen (Tafel IV, Fig. 16). Die Distanzen zwischen den einzelnen Riesenzellen sind fast zweimal so lang als die Zellendurchmesser, und die Kerne der Riesenzellen sind alle wandständig. Ausserdem bemerkt man an einigen Stellen unvollkommene Riesenzellen. Unterhalb der Oberhaut liegen erweiterte Lymphgefässe.

3. Ein Präparat, welches aus den anderen Stellen dargestellt wurde: Im grossen und ganzen wie oben. Nur folgendes ist verschieden: Man sieht die Riesenzellen, deren Kerne deutlich wandständig sind, an denjenigen Stellen, welche dem Teil entsprechen, an welchem bei vorigen Präparat nur die Lymphzellen follikelartig angesammelt sind; und an einigen Orten sind unvollkommene Riesenzellen zu betrachten. Keine Herde der käsigen Degeneration.

4. Dasselbe Präparat, doch ein anderer Teil: Die Oberfläche des Geschwürs zeigt einen Rundzelleninfiltrationsherd, an welchem zahlreiche Kapillaren sich neugebildet haben. Der Uebergang vom oberhäutigen Teil zur Granulationsfläche erfolgt nicht plötzlich und zwar in der Weise, dass Papillen allmählich verschwinden und Oberhaut

dünner werden. Die Neubildung der Kapillaren erfolgt fast immer senkrecht zur geschwürigen Fläche. Je weiter von derselben Fläche entfernt, um so reichlicher kommen Bindegewebe vor, und die Rundzellen sind zur Haufen von verschiener Gestalt angesammelt. An verschiedenen Orten sieht man die erweiterte Lymphgefässe. Keine Riesenzellen und Herde der käsigen Degeneration.

5. Dasselbe Präparat, aber von einem anderen Teile: Die Oberhaut fast normal, nur etwas zahlreich sind die Papillen. Unter der Oberhaut ist ein Teil, an welcher Rundzellen reichlich vorkommen, vorhanden. Lymph- u. Blutgefässe ziehmlich reichlich. Keine Riesenzellen und Herde der käsigen Degeneration.

Fall 5. Patientin: W. N. eine 30 jährige Bäuerin, (Mizuki-mura, Chikushi-gun, Fukuoka-ken), wurde am 10. April 1914 in die Klinik aufgenommen. und am 6. August desselben Jahres entlassen.

Hauptklagen: 1. Das Geschwür des Schamteiles, 2. Eitriger Ausfluss.

Anamnese: Keine erbliche Momente. Die Patientin von Geburt gesund und erinnert sich an keiner merklichen Krankheit, hatte als 14 jähriges Mädchen die erste Regel. Die Menstruation erfolgte seitdem immer in regelmässiger Weise, dauerte während 4 Tage, und die Menge mittelmässig. Erste Heirat in ihrem einundzwanzigsten Lebensjahr, und im nächsten Jahr Ehescheidung. Die zweite Heirat im Alter von 28 Jahren, aber nach einem Jahr lebte sie getrennt. Der erste Gatte litt am Tripper, und der zweite an einem Bubo. Im Alter vom 22 Jahren machte die Patientin eine Fehlgeburt durch, als sie im fünften Monat schwanger war. Ausserdem keine Schwangerschaft.

Krankheitsverlauf: An der linken Leistengegend entstand ein schmerzhafter Bubo gegen November vor sechs Jahren ohne zu bemerken, dass ein Geschwür an dem Schamteile entstanden war. Die darüberliegende Haut war damals gerötet, und der Bubo heilte sich durch ärztliche Operation. Die rechte Leistendrüse wurde auch operativ behandelt obgleich sie nicht so merklich angeschwollen war. Damals soll der Geliebte der Patientin am Tripper gelitten haben, aber es soll undeutlich sein, ob er Syphilis bekommen hatte oder nicht.

Im Frühling vor 4 Jahren schwoll die linke Schamlippe ziehmlich rasch an, aber weder ein spontaner Schmerz noch Schwergang wurde empfunden; und die Labie zerfiel von selbst, bildete einen kleinen Fistelgang und scheidete Eiter aus. Danach bemerkte die Patientin Geschwüre an den verschiedenen Orten des Schamteiles entstehen, ohne sich irgendeines Juck- oder Schmerzgefühls bewusst zu werden, und durch Perforation derselben sollen allmählich die Gewebsbrücken zurückgeblieben haben. Seit etwa 5 Jahren ist die Patientin stets von vielen Aerzten behandelt worden. Nämlich ausser der Operation von Bubo, noch inneres Mittel und intraglutäale Injektion u. a. Jetzt empfindet zwar die Innenfläche der Oberschenkeln jückend durch die Aetzung des reichlichen Sekretes vom Schamteile, aber kein Schmerz an irgend einer Stelle. Aus der Vulva gehen Gase, wässeriger und weicher Kot ab. Keine erysipelatöse Anfälle sollen an den äusseren Genitalien aufgetreten sein.

Status praesens: Mittelgrosse, stark gebaute, gut ernährte und sanguinische Frau. Keine Narbe auf der Haut, Gaumenschleimhaut usw. Subkutanes Fettgewebe und Muskulatur sind gut entwickelt. Brust- und Bauchorgane ohne Veränderungen.

Lokale Befunde: (Tafel II, Fig. 8) Lange Inzisionsnarben (links 9 cm, rechts 7,5 cm) liegen auf den beiderseitigen Leistengegenden. Beide Inguinaldrüsen sind zu der Grösse einer kleinen Fingerspitze angeschwollen.

Die linke grosse Schamlippe ist gänseeigross angeschwollen, ödematös ge-

spannt, und sieht etwa elephantiastisch aus. Auch die rechte grosse Schamlippe zeigt eine etwas ähnliche Anschwellung. Die linke kleine Schamlippe ist ziehmlich verdickt, lappenförmig, und die Basis derselben hat einige perforierte Löcher. Zwischen den einzelnen Löchern kommen fast zylinderförmige Gewebsbrücken vor.

Die Schleimhäute der Fossa navicularis sind fast gänzlich von der tieferen Schicht abgezogen; und wie aufeinandergelegt. An den verschiedenen Stellen der Schleimhaut kommen kleine perforierte Löcher vor. In der tieferen Schicht befindet sich ein kleiner Fistelgang und kommuniziert mit dem Mastdarm.

Die äusseren Hämorrhoiden sind polypös reichlich angeschwollen und die grösseren erreichen die Grösse einer Zeigefingerspitze, unregelmässig gestaltet, dunkelbräunlich und verhärtet. Keine Rektumstenose, aber die Schleimhaut des Mastdarmes ist etwas geschwürig geworden und an verschiedenen Stellen polypös gewuchert, rötlich wie ein Granulationsgewebe und leicht blutend, da mehrere seichte Risswunden vorkommen.

Die Haut der äusseren Schamteile und der Innenfläche der Oberschenkeln sind ekzematös gereizt und stark gerötet. An verschiedenen Orten sind Geschwüre vorhanden, aber sehr seicht, schmerzlos, nicht leicht blutend und nicht juckend. Die Gewebe von der linken Seite der Harnröhrenmündung und von der unteren Seite der Urethra sind so tief (ungefähr 1,5 cm) zerfressen, dass die Urethra entblösst ist. Seichte Geschwüre sind an dem zerfressenen Teil von der grossen und kleinen Schamlippe d. i. an dem oberen Teil der lappenförmig frei gewordenen kleinen Schamlippe und auch links vom Scheideneingang vorhanden. Die übrigen Geschwüre sind über den Gipfel der phagedänischen Wirkung gegangen, so dass sie mit dünnen Oberhäuten überzogen sind. Der Uterus ist antevertiert, und etwas deszendiert. Die Grösse und Konsistenz des Corpus uteri fast normal, aber der Halsteil ist auffallend verlängert, so dass der äussere Muttermund fast den Scheideneingang erreicht hat. Die Länge vom Cavum uteri beträgt 9 cm. Wegen des Zervikalkatarrhs glasig klares, zähes Sekret wird ausgeschieden. Beckenneigung ∠38°.

Verlauf und Behandlung:

Untersuchung von Filarialarven: (1. u. 7. Mai) . . . . . negativ,
Wassermannsche Reaktion: (21. April) . . . . . positiv,
Dieselbe: (28. Mai) . . . . . stark positiv,
Dieselbe: (20. Juli) . . . . . negativ,
Pirquetsche Reaktion: (24. April) . . . . . negativ,
Färbung der Tuberkelbazillen: (2. u. 3. Mai und andere Male) . . . . . negativ,
Untersuchung von Spirochaete pallida: (4. Mai, 16. Juni und andere Male) . . . . . negativ,
Untersuchung durch Tierimpfung: (3. August) . . . . . negativ.

(Am 3. August wurde das Sekret aus dem geschwürigen Teile angesammelt, dazu physiologische Kochsalzlösung zugesetzt, und dann eine Emulsion dargestellt, und diese wurde in die Bauchhöhle des Meerschweinchens injiziert. Und am 10. September starb das Tier, und die Sektion desselben zeigte, dass der Bauchfell überall glatt ist und keine tuberkulösen Herde vorkommen, und Brust- und Baucheingeweide ohne besonderen Veränderungen).

Wie oben erwähnt, untersuchten wir wiederholt durch Giemsafärbung und Tuscheverfahren um Spirochaete pallida aus der betreffenden Stelle nachzuweisen, aber erfolglos, und dennoch waren die Wassermannsche Reaktion am 21. April und 28. Mai sehr deutlich. Seit dem 24. Mai haben wir antisyphilitische Kur (Innerliches Einnehmen vom

Jodkali und intraglutäale Injektion vom salicylsauren Quecksilber) energisch durchgeführt, und am 20. Juli war die Wassermannsche Reaktion ganz negativ, aber die äusseren Hämorrhoiden schwollen stark polypös an und die Anschwellung wollte nicht zurücktreten, so dass am 23. Mai die äusseren Hämorrhoiden abgeschnitten wurden, und wegen der starken Wucherung vom Endometrium und wegen des reichlichen Fluor albus führten wir die Auskratzung aus.

Am 22. Juli wurde die lappenförmige linke kleine Schamlippe aus ihrer Basis operativ abgetragen. Gegen den Beginn Juni war die linke grosse Schamlippe ungefähr ein Viertel so gross wie bei der ersten Untersuchung. Und auch das Oedem trat zurück und ward sehr weich, aber die Mastdarmblutung bei der Kotentleerung hörte noch nicht auf. Das Geschwür heilte grösstenteils, aber an dem Gewebe von der linken Seite des Harnweges und unterhalb desselben schreitet die phagedänische Wirkung sehr chronisch und schmerzlos fort, so dass die Mitte der unteren Fläche vom Harnwege unbemerkt perforiert wurde, und wenn eine Sonde von der Harnröhrenmündung eingeführt wird, erscheint sie unterhalb der Mitte der Urethra. Dieses Geschwür ist bei Berührung nicht schmerzhaft. An manchen Stellen vergrösserte die polypöse Wucherung in der Umgebung des Afters zur Grösse einer kleinen roten Bohne während drei monatlichen Verlaufs nach der Operation. Als die Patientin entlassen wurde, wurden die Grösse und Konsistenz der rechten grossen Schamlippe fast normal, und die linke war zweimal so gross wie die rechte, aber die Konsistenz von jener war sehr weich. Der Verlauf der Rötung von der Vulva und der umgebenden Haut war bald gut, bald schlecht während der Behandlung, doch schliesslich milderte die Rötung; und auch das Juckgefühl erleichterte sich merklich durch die Bepinselung von 5% Salicylsäure-Alkohol und Karbol-Alkohol etc. Aber für die Mastdarmvorhoffistel war nichts zu tun, da das umgebende Gewebe narbig sehr dünn geworden war, und sie wurde gelassen, wie sie war; und auch als die Patientin entlassen wurde, war die Fistel wie früher. Die Patientin kam wieder 3 Wochen nachdem sie entlassen wurde, und dann war das Scheidensekret wieder vermehrt und die ekzematöse Rötung des äusseren Schamteiles und dessen Umgebung in den alten Zustände zurückgekehrt, und auch die grosse Schamlippe sehr verdickt.

Histologische Befunde: Die Praeparate wurden aus dem operativ abgetragenen Teile dargestellt und untersucht: 1. Die Oberhaut sehr verdickt, viele Papillen verlängert. Zellreich in der Lederhaut, viele Rundzelleninfiltrationen auch in der Tiefe, und dadurch durchdringen die Bindegewebsfasern. Die Rundzellen sind rundlich wie Lymphfollikel angesammelt, und in der Peripherie sind die Hälften der Riesenzellen an manchen Orten zu beobachten. Und an der anderen Stelle ist eine vollkommene Riesenzellen zu sehen. Kein Herd der käsigen Degeneration. Die Entwicklung und Erweiterung der Lymphgefässe sind sehr deutlich.

2. Ein anderer Teil: Die Oberhaut normal, in der Tiefe der Lederhaut ist Rundzelleninfiltration zu betrachten. Lymphgefässe sind stark entwickelt. Die Bindegewebsfasern fein und kernarm. Man sieht zwei Riesenzellen, welche wandständige Kerne haben, aber keinen Herd der käsigen Degeneration.

3. Wieder ein anderer Teil: Die Oberhaut ein wenig hoch, die Papillen sind verlängert. Die Lederhaut kernreich, und in der Tiefe an verschiedenen Orten befinden sich Infiltrationsherde der Rundzellen. Man sieht die Erweiterung der Lymphgefässe und eine Riesenzelle, welche wandständige Kerne hat.

Fall 6. Patientin: K. K. eine 25 jährige Krämerin, (Keijō, Chōsen) wurde am 3. Juli 1914 in das Krankenhaus aufgenommen, und am 17. September desselben Jahres entlassen.

Hauptklagen: 1. Fluor albus, 2. Ein polypöses Gebilde in der Umgebung der äusseren Harnröhrenmündung.

Anamnese: Ihre Eltern und drei Geschwister alle gesund. Die Patientin von Geburt gesund, in der Kindheit entstand Karbunkel an ihrem Halse. Heirat im Alter von 19 Jahren. Ihre Gatte litt vor 5 oder 6 Jahren an Tripper und Bubo, und der Tripper ist nachher chronisch geworden. Sie hatte als 17 jähriges Mädchen die erste Regel. Die Menstruation erfolgte seitdem immer in regelmässiger Weise, dauerte während 3 Tage, von kleiner Menge und mit einem Unterbauchschmerz verbunden. Keine Schwangerschaft und Geburt.

Verlauf der Krankheit: Im Alter von 18 Jahren entstanden Leistendrüsenanschwellungen an beiderseitigen Inguinalgegenden, aber die Patientin bemerkte es nicht, dass ein Geschwür an den Genitalien verursacht worden war. Diese Bubonen waren anfangs dolent, aber später indolent und heilten durch eine Operation. Damals entstand ein Geschwür in der Umgebung der äusseren Harnröhrenmündung, welches bei der Harnentleerung schmerzhaft war, und später mit der Zeit schien dieses Geschwür sich allmählich vergrössert zu haben. Ferner danach von Zeit zu Zeit wurde die Anschwellung der rechten kleinen Schamlippe hervorgerufen, aber diese Anschwellung hatte die Neigung, durch feuchten Umschlag zu mildern. Auch die linke kleine Schamlippe schwoll ein wenig an, aber im Alter von 21 Jahren wurden die beiden durch einen Arzt abgetragen. Ausserdem in ihrem dreiundzwanzigsten Lebensjahre gegen Februar entstand ein polypöses Gebilde in der Umgebung der äusseren Harnröhrenmündung und wurde durch einen Arzt operiert. Keine erysipelatöse Anfälle an den äusseren Genitalien.

Status praesens: Eine etwas kleine, anämische, mittelmässig ernährte Frau. Subkutanes Fettgewebe arm, Muskulatur zart. Eingeweide ohne Besonderheiten.

Lokale Befunde: (Tafel III, Fig. 9) An den beiden Leistengegenden befinden sich zwei Inzisionsnarben: die rechte 7,5 cm, die linke 7 cm. Während die linke linienförmig ist, ist die rechte strahlenförmig per secundam geheilt. Einige beiderseitige Leistendrüsen sind bis zur Grösse einer Kleinfingerspitze angeschwollen, elastisch weich, und ohne irgendeinen Druckschmerz. Die beiden grossen Schamlippen ein wenig angeschwollen, und die Haut derselben etwas verhärtet und von dunkelbräunlicher Farbe. Die beiden kleinen Schamlippen grösstenteils verschwunden infolge operativer Abtragung, und nur das Praeputium clitoridis und Frenulum clitoridis ein wenig verdickt zurückgeblieben. Die Umgebung der äusseren Harnröhrenmündung gänzlich in Geschwür geraten, und rötlich und ödematös infolge der Granulationsgewebe; keine Blutung und Schmerzen wenn man sie auch berührt. Die Gewebe beiderseits und oberhalb der Urethra tief zerfressen, und wegen der unvollkommenen Verbindung mit dem Schambogen sind die Urethra und die Urethralwulst polypös über den Scheideneingang herabgehangen. Unterhalb der Clitoris befinden sich noch zwei seichte frisch rötliche Geschwüre von dem ca. 1,5 cm Längsdurchmesser.

Die Umgebung des Scheideneinganges gänzlich in ein Narbengewebe umgewandelt, sehr unelastisch geworden, und eine seichte Risswunde wurde erzeugt bei der Einführung von Spekula. Die Scheide ein wenig verengert, ohne andere Veränderungen.

Der Uterus anteflektiert, retrovertiert, mehr oder weniger reponierbar. Das Corpus uteri etwas klein, die Konsistenz normal. Das linke Ovarium mit der Umgebung etwas perioophoritisch verwachsen, druckempfindlich. Die rechte Adnexe intakt. Keine äusseren Hämorrhoiden, Fistelgänge und Rektumstenose etc. Beckenneigung $\angle 25°$.

Verlauf und Behandlung:

Wassermannsche Reaktion: (17. Juni) . . . . . negativ,

Untersuchung von Spirochaete pallida: (7. Juli, 13. August) . . . . . negativ,
Pirquetsche Reaktion: (14. Juli. Der Durchmesser der erröteten Stelle beträgt 1 cm.) . . . . . schwach positiv,
Färbung der Tuberkelbazillen: (13. August) . . . . . negativ,
Untersuchung der Filarialarven: (22. Juli) . . . . . negativ.

Wie gewöhnlich führten wir streng die Injektion des salicylsauren Quecksilbers und das Einnehmen von Jodkali durch, doch nicht so erfolgreich, und so am 28. Juli nahmen wir das polypöse Gebilde in der Nähe der äusseren Harnröhrenmündung nebst dem Geschwür durch die Operation heraus und nähten zusammen. Als die Patientin das Krankenhaus entliess, war das Geschwür nahe der Harnröhrenmündung grösstenteils geheilt, und nur waren ein Geschwür von der Grösse einer kleinen roten Bohne rechts vom Orificium urethrae externum und eine seichte Risswunde auf der hinteren Scheidenwand zurückgeblieben.

Fall 7. Patientin: T. H. 48 jährige Dienersfrau, (Sumiyoshi-machi, Chikushi-gun. Fukuoka-ken), wurde am 7. Juni 1913 in die dermatologische Anstalt aufgenommen, und ging von der dermatologischen in die gynäkologische Abteilung über am 21. Juli 1914. und wurde am 31. Dezember desselben Jahres entlassen.

Hauptklagen: Geschwür und Wucherung der äusseren Genitalien.

Anamnese: Ihrer Vater starb an einer unbekannten Krankheit als die Patientin 16 Jahre alt war, und ihre Mutter jetzt noch gesund. Zwei ihre Geschwister starben an unbekannten Erkrankungen. Heirat im Alter von einundzwanzig Jahren, doch Ehescheidung in ihrem fünfunddreissigsten Lebensjahre; und wieder die zweite Heirat als sie 36 Jahre alt war, dies ist der jetzige Zustand. Sie wurde seit ihrem 17. Jahre vierwöchentlich regelmässig menstruiert, doch die Regel erfolgte in unregelmässiger Weise nach ihrem vierundzwanzigsten Lebensjahre, nämlich einmal je 2 oder 3 Monate, dauerte während 3 Tage, von kleiner Menge und schmerzlos. Schwangerschaft und Geburt niemals.

Krankheitsverlauf: Im Alter von neunzehn Jahren bei dem Pflanzen des Reises half sie auf das Gras zu treten und diese Nacht wurden die Anschwellungen der beiderseitigen Leistendrüsen hervorgerufen und sehr schmerzhaft, aber 4 oder 5 Tage später zerfielen sie von selbst, der Eiter ging ab und sie spontan heilten. Als die Patientin zwanzig Jahre alt war, floss ein rötlich weisslicher Ausfluss in mittelmässiger Menge heraus. Die Patientin empfand keineswegs schmerzhaft, aber der Ausfluss reizte den äusseren Schamteil sehr jückend, so dass die Kranke kratzte mit der Hand, und dann schwoll die äusseren Genitalien allmählich an, und erreichte ungefähr zweifache Grösse von einer Faust in ihrem sechsunddreissigsten Lebensjahre. Im Alter von 36 Jahren wurde die Patientin in die gynäkologische Klinik der Kyōto-Universität aufgenommen, und ihre äusserren Genitalien wurden operiert, und nach 50 oder 60 Tagen wurde sie entlassen; und damals war der Scheideneingang so eng geworden, dass die Kohabitation schwierig war. Der Zustand nach der Operation ist bis jetzt nicht besonders verändert, und es soll fast keine Neigung zur Heilung geben.

Status praesens: Eine kräftig gebaute, schlecht ernährte Frau. Die Gesichtsfarbe etwas blass, Fett-und Muskelgewebe des ganzen Körpers reduziert. Brust- und Baucheingeweide ohne Veränderungen.

Lokale Befunde: (Tafel III, Fig. 10) An der rechten Leistengegend eine Narbe von 4 cm Länge und an der linken eine andere Narbe von 2 cm Länge. Keine Anschwellung der Leistendrüsen. Die Clitoris, die grossen und kleinen Schamlippen nicht vorhanden durch die operative Abtragung derselben.

In der äusseren Stelle, welche der rechten grossen Schamlippe entspricht, befindet sich eine halbkuglige, ungefähr hühnereigrosse Hauterhabenheit. Die Vulva ist durch einen scharfbegrenzten Rand, welcher mit zahllosen harten, unregelmässig-polypösen Gebilden von der Grösse einer Zeigefingerspitze versehen ist, begrenzt, und der Vorhof ist überall in ein Geschwür geraten. Die geschwürige Fläche ist fast gänzlich mit einem gelblichroten Belag überzogen, fast glatt, schmerzlos und nicht leicht blutend. Die Urethra ist trichterförmig vertiefen, als ob sie mit einem Meissel herausgehöhlt worden wäre. Und man sieht an der Basis derselben die Schleimhaut der Urethra sich in mehrere lappenförmigen Stücken spalten. Durch Einführung eines Katheters darin erkennt man, dass die Urethra merklich verkürzt und in ein enarbige Stenose geraten ist. Die Haut des Schamberges ein wenig verdickt und derb. Die Scheidenwand ist faltenarm, fast glatt. Die Gebärmutter und die Anhangsorgane ohne Besonderheiten.

Das Perineum und die Umgebung des Afters sind überall ödematös infiltriert, verdickt und die Härte ist zugenommen. Die äusseren Hämorrhoiden von der Grösse einer Kleinfingerspitze, welche vor dem After liegen, sind ödematös angeschwollen und von dunkelroter Farbe. Links und rechts je ca. 2 cm von dem After entfernt, befindet sich je ein Fistelgang. Durch Einführung einer Sonde darin weisst man, dass jeder nach oben gerichtet ist, der rechte 8 cm und der linke 2 cm. Jeder läuft sich in einem Blindsack aus, und, nicht mündet in dem Mastdarm aus, und sondert ein wenig Eiter ab. Der untere Teil des Mastdarmes narbig stark verengert, so dass irgendeine Fingerspitze durchgängig ist. Das Gewebe des Beckenbodens sämtlich sehr verhärtet. Beckenneiguug $\angle 38°$.

Verlauf und Behandlung:

Tierversuch: (Am 3. August wurde das Sekret der geschwürigen Fläche angesammelt, und mit physiologischer Kochsalzlösung gemischt, und dieses Gemisch wurde in die Bauchhöhle des Meerschweinchens injiziert.) . . . . . negativ,

Untersuchung von Tuberkelbazillen: (16. August, 1., 3. 5., 2. und 30. Oktober) . . . . . negativ,

Untersuchung von Filarialarven: (27. Juli; Mittelnacht) . . . . . negativ,

Untersuchung von Spirochaete pallida: (16. August) . . . . . negativ,

Wassermannsche Reaktion: (26. November) . . . . . negativ,

Urinuntersuchung: (Eiweiss, Zucker) . . . . . negativ.

Nachdem die Patientin von der dermatologischen Anstalt hierher kam, wurde die Injektion vom salicylsauren Quecksilber mehrere Male ausgeführt, aber diese Kranke hat grosse Neigung zum Durchfall vielleicht wegen ihrer hochgradigen Rectostenosis, so dass der Stuhlgang gewöhnlich 5 oder 6 Male täglich stattfand. Und so erhielt sie Opiate und Adstringentien (Tannalbin 2 Dermatol 2 Opiumpulver 0,15, Pulvis gentianae 0,3, für einen Tag, auf 3 mal zu nehmen.), aber der Durchfall wollte nicht aufhören, und zwar 2 bis 4 Male in einem Tage, und so weil sie kontinuierliche Injektion an keinem Fall ertragen konnte, erhielt sie nur Jodkali als ein innerliches Mittel, und zuweilen wurde sie mit salicylsaurem Quecksilber injiziert oder mir grauer Salbe eingerieben, und die geschwürige Fläche mit Dermatol bepudert, doch nicht so erfolgreich. Und deshalb wurde die Röntgenbestrahlung versucht, und wir bemerkten, dass die Neubildung der Oberhaut sehr langsam in der Peripherie des Geschwürs besonders von rechter Seite desselben verursacht worden war, doch wurde die Kranke entlassen, bevor sie gänzlich heilte.

Histologische Befunde: Keine Oberhaut in dem Boden des Geschwürs, und

fast ganzes Gesichtsfeld besteht aus nur der Rundzelleninfiltration, und dadurch verlaufen die Kapillaren, deren Inzimazellen vergrössert sind. Sieben Riesenzenzellen sichtbar; einige davon vollkommen und andere unvollkommen, und ihre Kerne wandständig. Je nach dem von dem Geschwür entfernt, bemerkt man eine dünne Oberhaut und eine fast normale kernarme Lederhaut, und Rundzelleninfiltrationsherde in der Tiefe. An verschiedenen Stellen liegen Plasmazellen und Fibroblasten zerstreut, aber keine Herde der käsigen Degeneration. Manche Plasmazellen besitzen Russel'sche Körperchen.

Fall 8. Patientin: M. N. 37 jährige Bäuerin, (Tonno-mura, Kurate-gun, Fukuoka-ken) wurde am 16. September 1913 in das Krankenhaus aufgenommen, und am 24. Dezember desselben Jahres entlassen.

Hauptklagen: 1. Rötlichweisslicher Ausfluss, 2. Schmerz bei der Harnentleerung, 3. Lendenschmerz, 4. Anschwellung der äusseren Genitalien.

Anamnese: Eltern gesund. 5 Geschwister; ein Bruder davon starb an Kakke, eine Schwester an Ikterus nach der Geburt, und die übrigen alle gesund. Die Heirat im Alter von 18 Jahren, und ihrer Gatte litt häufig an Tripper. Aber die Infektion einer Syphilis unklar. Die Patientin hatte als 16 jähriges Mädchen die erste Regel. Die Menstruation erfolgte seitdem wiederholt in regelmässiger Weise, schmerzlos, dauerte 2 Tage und in mittelmässiger Menge. Normale Schwangerschaften und Geburten dreimal. Ihre drei Kinder alle gesund.

Krankheitsverlauf: Seit die Patientin im Alter von 27 Jahren das dritte Kind geboren hatte, ist der Fluor albus reichlich geworden. Nachher entstanden einige warzenförmige Gebilde auf den äusseren Genitalien, und ein derselben fiel von selbst ab, indem sein basaler Teil sich verschmälerte. Seit dieser zehn Jahren schmerzhaftes Empfinden bei der Begattung, und seit dem Frühlinge des vorigen Jahres eine brennende Empfindung bei der Harnentleerung. Damals bemerkte sie ein sehr schmerzhaftes Geschwür an der Innenfläche der linken Schamlippe, und später vergrösserete sich dieses bis zu Harnröhrenmundung und weiter erreicht auch die Innenfläche der rechten Schamlippe, und in letzter Zeit ist der Schmerz immer mehr heftiger geworden.

Am 26. Mai dieses Jahres wurde die Patientin in unserer gynäkologischer Klinik untersucht, und am 30. desselben Monates zur dermatologischen Klinik geschickt, und hier soll sie während 80 Tage aufgenommen worden sein, Salvarsanjektion 4 Male und die Injektion des salicylsauren Quecksilbers 14 oder 15 Male während dieser Zeit.

Status praesens: Eine stark gebaute, gut ernährte Frau. Auf den beiden Wangen und der Nase befindet sich Acne rosacea zweiten Grades. Pustulöse Ausschläge werden auf dem ganzen Körper zerstreut gesehen.

Lokale Befunde: Die Leistendrüsen ein wenig angeschwollen, doch keine Narbe in dieser Gegend. Die linken grossen und kleinen Schamlippen prall ödematös verdickt, und die Haut derselben normal verfärbt. Ueber die ganze Innenfläche der linken kleinen Schamlippe und der ganze Umkreis der Harnröhrenmündung und den oberen Teil der Innenfläche von der rechten kleinen Schamlippe erstreckt sich ein grosses, unregelmässig gestaltetes Geschwür. Der Boden desselben frischrot, belaglos, und beim Berühren sehr schmerzhaft. Der Rand unregelmässig, gezackt und unterminiert. Auch die Clitoris, das Praeputium clitoridis und ferner die rechten grossen und kleinen Schamlippen ein wenig verdickt, aber sehr leichtgradig im Vergleich mit der linksseitigen Verdickung. Der Uterus retrovertiert und -flektiert, und etwas verschiebbar. Das rechte Parametrium ist narbig verkürzt.

Verfauf und Behandlung:

Die Filarialarven: (23. September, 14. Oktober; Mittelnacht) . . . . . negativ,

Untersuchung der Tuberkelbazillen: (24. September, 13. Oktober, 21. Oktober) . . . . . negativ,

Reaktion der Tuberkulininjektion: (Seit dem 1. November fünf Male) . . negativ.

Während die Patientin in der dermatologischen Klinik 80 Tage lang aufgenommen war, wurde eine vollkommene antisyphilitische Kur ausgeführt, doch erfolglos. Und daher hielten wir diese Erkrankung für unsyphilitisch, und weiter untersuchten wir die Tuberkulose, doch negativ. Deshalb um den Verlauf vorläufig zu beobachten, erhielt die Patientin innerliche Mitteln Jodkali und Fagol, in der Absicht die Ernährung zu steigern, und weiter Ruhe und Sauberkeit der betreffenden Lokalität, die Bepuderung von Dermatol. Doch die Verdickung und das Geschwür der Schamlippen besserten sich nicht, sondern vielmehr schritt der Krankheitsprozess fort, so dass die Symptome sich immer mehr verschlimmerten. Und deswegen am 23. November wurden der angeschwollene Teil und das Geschwür weggeschaffen, und als die Patientin am 24. Dezember entlassen wurde, war sie fast gänzlich geheilt ausgenommen, dass ein kleines Geschwür in der Nähe der Harnröhrenmündung zurückgeblieben war.

Histologische Befunde: Die Oberhaut ausserhalb des Geschwürs verdickt, und die Papillen verlängert. In der Stelle, welche dem Boden des Geschwürs entspricht, sieht man zahllose Ruudzellenhaufen und etwas viele Blutgefässe dadurch verlaufen. Letztere meist mit Erythrozyten ausgefüllt, und viele Intimazellen der Kapillaren rundlich verdickt. Nähe dem Geschwür sind die subkutanen Bindegewebe, welche mit der Oberhaut überzogen sind, sämtlich mit dem Kleinrundzelleninfiltrationen gefüllt, aber je weiter vom Geschwür entfernt, um so mehr sind die Bindegewehsfasern, und die Rundzellenhaufen kommen an verschiedenen Stellen unter verschiedenförmiger Gestalt nur zerstreut vor. Keine Verkäsungsherde. Plasmazellen reichlich. Zwei Riesenzellen und einige unvollkommene sind zu betrachten. Ihre Kerne nicht rand- od. wandständig.

Fall 9. Patientin: T. W. 29 jährige Bäuerin, (Shirato-mura, Masuki-gun, Kumamoto-ken), wurde am 24. Juni 1915 in die Klinik aufgenommen, und am 14. Juli desselben Jahres entlassen.

Hauptklagen: 1. Anschwellung der äusseren Genitalien, 2. Schmerz bei der Harnentleerung, 3. Fluor albus.

Anamnese: Ihr Vater starb an der Hirnblutung, und ihre Mutter gesund. Zwei von ihren Geschwistern gestorben. Die Heirat im Alter von 24 Jahren, und zwei Jahre vor der Verheiratung bekam ihr Gatte den Tripper, und ungefähr 100 Tage nach der Vermählung wurde er von dem Inguinalbubo befallen. Die Patientin von Geburt gesund, und erinnert sich an keinerlei bedeutender Krankheit. Sie hatte als 14 jähriges Mädchen die erste Regel, und die Menstruation erfolgte seitdem immer in regelmässiger Weise, Dauer 3 Tage, von kleiner Menge und mit dem Lendenschmerz verbunden. Keine Schwangerschaft und Geburt.

Krankheitsverlauf: Im Alter von 20 Jahren bekam die Patientin im August eine linksseitige Leistendrüsenanschwellung, aber diese heilte durch ärztliche Inzision. Ein volles Jahr nach der Heirat, d. i. im August von ihrem fünfundzwanzigsten Lebensjahre stellten sich Fluor albus und Schmerz bei der Harnentleerung ein, und im Dezember wurde die Anschwellung der äusseren Genitalien bemerkt, und seitdem je nach dem Verlauf der Jahren vergrösserte sich diese Anschwellung und hat die jetzige Grösse erreicht.

Status praesens: Eine stark gebaute, gut ernährte Frau. Unterhautfettgewebe

und Muskulatur gut entwickelt. Auf der Hornhaut des rechten Auges befindet sich ein weisser Fleck. Keine Narbe auf der Haut und der sichtbaren Schleimhaut. Brust- und Baucheingeweide ohne Veränderungen.

Lokale Befunde: (Tafel III, Fig. 11 u. 12) Die beiderseitigen Leistendrüsen bis zur Grösse eines Kirsches multipel angeschwollen. Eine Narbe von ca. 1 cm Länge liegt auf der linken Leistengegend; aber keinerlei auf der rechten. Die beiderseitigen grossen und kleinen Schamlippen und das Praeputium clitoridis merklich ödematös angeschwollen, und der Vorhof und der obere Teil der Innenfläche von der kleinen Schamlippe bildet ein breites Geschwür, und der Rand desselben unregelmässig gezackt und an verschiedener Stelle unterminiert. Der Boden des Geschwürs gelblich belegt, leicht blutend und bei der Betastung sehr empfindlich. Die Fossa navicularis narbig verändert.

Der Uterus retrosinistroponiert, und zugleich retrovertiert. Das Corpus uteri klein und derb. Beide Anhangsorgane sind nicht zu betasten.

Verlauf und Behandlung: Am 7. Juni fiel die Wassermannsche Reaktion positiv, und daher wurde die antiluetische Kur ausgeführt, indem graue Salbe eingerieben und Jodkali innerlich eingenommen wurde, und am 26. desselben Monates ward zwar die Wassermannsche Reaktion ganz negativ, aber das Geschwür und die Verdickung der äusseren Genitalien keine Neigung zu erleichtern. Und deshalb am 1. Juli wurden die geschwürigen und verdickten Teile durch Operation wie möglich herausgenommen und zusammengenäht; und als die Patientin am 14. desselben Monates entlassen wurde, heilte sie grösstenteils abgesehen von einem kleinen Geschwür.

Fall 10. Patientin: K. M. eine 34 jährige Frau ohne Beruf. (Saseho-Stadt, Nagasaki-ken), wurde am 16. Juni 1915 in die Klinik aufgenommen, und am 3. Oktober desselben Jahres entlassen.

Hauptklagen: 1. Schmerz an dem Scheideneingang und Fistelbildung, 2. Eitriges Sekret aus dem Fistelgange, 3. Juckgefühl der beiderseitigen grossen Schamlippen.

Anamnese: Ihre Eltern starben an unbekannten Krankheiten, und ihre 4 Geschwister alle gesund. Sie heiratete in ihrem einundzwanzigsten Lebensjahre, und ihr Gatte scheint an keinerlei venerischer Krankheiten gelitten haben. Sie ist von Geburt gesund, und hatte als 16 jähriges Mädchen die erste Regel, und die Menstruation erfolgte seitdem in regelmässiger Weise, dauerte 1 oder 2 Tage, in kleiner Menge und mit dem Lendenschmerz verbunden. Keine Schwangerschaft und Geburt.

Krankheitsverlauf: Seit 10 Jahren ist ein Schmerz in der Nähe des Afters fühlbar gewesen, und vor 4 oder 5 Jahren floss eine eitrige Flüssigkeit aus dem After heraus. Ein leichter Schmerz in der betreffenden Stelle und ein ausstrahlender Schmerz auf dem linken Oberschenkel sind fühlbar. Seit einem Jahre sind die beiden grossen Schamlippen verdickt und juckend.

Status praesens: Mittelmässig gebaute und ernährte Frau, vom ziehmlich blassen Gesicht. Die Haut, das subkutane Fettgewebe und die Muskulatur sind normal. Die Schleimhäute von dem Gaumen u. a. ohne Besonderheiten. Die übrigen Eingeweiden ohne Veränderungen.

Lokale Befunde: In der Fossa navicularis befindet sich ein unregelmässig gestaltetes Geschwür. Im Geschwürsboden sieht man ein mit dem Rektum kommunizierender, für eine Kleinfingerspitze zugänglicher Fistelgang, welcher eine kleine Menge von eitriger Masse absondert. Die beiderseitigen grossen und kleinen Schamlippen etwas verdickt, und auf der Innenfläche der kleinen Schamlippe befindet sich

ein Geschwür. Besonders ist dieses Geschwür hochgradiger in der linken Lippe. In dem Mastdarm ist eine Stenose, durch welche eine Fingerspitz schwer durchgängig ist, in weniger Entfernung vom After und ein wenig oberhalb der Mastdarmvorhoffistel; und schmerzhaft, wenn sie erweitert wird. Der Uterus retrovertiert, nicht reponierbar. Das Corpus uteri ist klein, normal konsistent.

Verlauf und Behandlung: Die Wassermannsche Reaktion wurde fünf Male geprüft (am 26. Juni, 16. u. 27. Juli, 1. August und 13. desselben Monates) und immer negativ, ausgenommen, dass sie zum zweiten Male schwach positiv war. Doch wurde die antisyphilitische Kur ausser dem mechanischen Erweiterungsverfahren der Rektumstenose während ungefähr 3 Monate ausgeführt, indem graue Salbe eingerieben und Jodkali innerlich eingenommen wurden; dennoch war es fast erfolglos für das Geschwür und die Wucherung.

Fall 11. Patientin: H. F. eine 25 jährige Frau, (Frau eines Handersgesellschaftbeamtes) (Takao, Taiwan), wurde am 16. März 1915 in die Klinik aufgenommen, und am 5. Juli desselben Jahres entlassen.

Hauptklagen: 1. Fluor albus, 2. Menorrhagie.

Anamnese: Die Patientin von Geburt gesund, hatte als 14 jähriges Mädchen die erste Regel, und die Menstruation erfolgte seitdem immer in regelmässiger Weise, dauerte 7 Tage, in geringer Menge und mit Lendenschmerz verbunden. In ihrem neunzehnten Lebensjahre abortierte die Patientin als sie im dritten Monat schwanger war. Einst im Alter von 19 Jahren wurde sie von einer Leberkrankheit befallen.

Krankheitsverlauf: Seit dieser 3 Jahren hat der weisser Ausfluss vermehrt. Die Menstruation erfolgte früher regelmässig, aber seit ungefähr einem halben Jahre ist sie übermässig geworden. Die Dauer ist ziemlich lang, d.h. ca. 23-24 Tage andauert und daher fehlt sie nur 4 oder 5 Tage während eines Monates. Einige Male in einem Monate schwellen bisweilen das Gesicht und die Extremitäten an. Einst entstand ein Tumor an der rechten Leistengegend, und wurde von einem Arzt inzidiert. Ein tiefes Geschwür wurde unbemerkt an der hinteren Partie der äusseren Genitalien verursacht.

Status praesens: Der Körperbau und die Ernährung mittelmässig. Das Unterhautfettgewebe und die Muskulatur normal entwickelt. Die Brust- und Baucheingeweide ohne Veränderungen.

Lokale Befunde: In der Fossa navicularis befindet sich ein Geschwür. Seine Tiefe ca. 2 cm, und die hintere Scheidenwand ist gleichsam wie von der unteren Schicht abgezogen, und in Grube des Geschwürs kann man eine Zeigefingerspitze leicht einführen. Die geschwürige Fläche ist fast geheilt, daher schmerzlos bei der Berührung und nicht leicht blutend. Der Uterus retrovertiert, etwas deszendiert, mit der hinteren Fläche des Corpus nach hinten verwachsen, nicht reponierbar. Das Corpus uteri ein wenig klein und derb. Beiderseitige Adnexorgane mit der Beckenwand fest verwachsen und stark druckempfindlich, doch keine Anschwellung zu konstatieren. Cavum uteri 6 cm, das Endometrium glatt und leicht blutend. Auf der rechten Leistengegend befindet sich eine Narbe von ca. 3 cm Länge, auf der linken keine Narbe. Keine äusseren Hämorrhoiden und keine Rektumstenose.

Verlauf und Behandlung: Sofort dach der Spitalaufnahme wurde Jodkali verordnet; ausserdem durch Heissluftherapie, heisse Vaginaldouche, Sitzbad, Belastung und Massage etc. wurden hauptsächlich die Gebärmutter und ihre Anhangsorgane behandert. Untersuchung von Wassermannsche Reaktion am 22. April fiel positiv aus, so dass seitdem ausser Jodkali als innerliches Mittel graue Salbe als Einreibungsmittel

gebraucht werden. Und dann am 3. Juni ward die W.-Reaktion negativ, aber die Untersuchung von dieser Reaktion fielen am 6. desselben Monates wieder ganz negativ aus. Und doch die betreffende Lokalität ohne besondere Veränderungen, daher am 10. Juni wurde der geschwürige Teil durch plastische Operation weggeschaffen und zusammengenäht.

Fall 12. Patientin: Y. H. 33 jährige Frau eines Zimmermannes, (Tsuyasakimachi, Munakata-gun, Fukuokaken). Diese Patientin wurde wegen der Umständen der Haushaltung nicht in das Krankenhaus aufgenommen, und deswegen konnten wir nicht den Verlauf betrachten und verschiedene Untersuchungen machen.

Hauptklagen: 1. Das Geschwür von den äusseren Genitalien, 2. Schmerz bei der Harnentleerung, 3. Fluor albus, 4. Risswunde des Dammes.

Anamnese: Ihre Eltern starben an dem Magenkarzinom. Die Patietin von Geburt gesund, hatt in ihrem sechzehnten Lebensjahre die erste Regel und die Menstruation erfolgte seitdem regelmässig, dauerte 6 Tage, von mittelmässiger Menge und von einem Lendenschmerz verbunden. Sie heiratete als sie 20 Jahre alt war. Geburt dreimal, alle ihre Kinder gesund. Ihr Gatte litt häufig an Tripper, und wurde einst vom Bubo befallen. Die Kranke selbst bekam auch die Bubonen und heilten sie durch ärztliche Operation. Vor einigen Jahren stellten sich die Anschwellung und das Geschwür von den äusseren Genitalien ein, und wurde von einem Arzt durch Injektion und Operation behandelt, und ferner erhielt sie innerliches Mittel, aber bis jetzt noch nicht geheilt.

Status praesens: Eine stark gebaute, gut ernährte Frau. Auf der rechten Leistengegend befinden sich drei Inzisionsnarben von der ca. 3 cm Länge; und auf der linken 2 dergleiche Narben. Einige beiderseitige Leistendrüsen bis zur Grösse einer Daumenspitze vergrössert, elastisch derb und ohne Druckschmerz. Die beiderseitigen grossen Schamlippen deutlich vergrössert, elastisch gespannt und teils derb teils weich, und ihre Oberfläche fast glatt und eben. Auch die beiderseitigen kleinen Schamlippen und die Kitzlervorhaut elephantiastisch ebenso angeschwollen. In der Fossa navicularis und unterhalb der äusseren Harnröhrenmündung sind ziehmlich breite, unregelmässig gestaltete Geschwüre zu betrachten. Der Rand des Geschwürs scharf begrenzt und etwas unterminiert, und der Boden desselben teils sauber teils speckig belegt, empfindlich aber nicht leicht blutend. Der Uterus retrosinistrovertiert und wegen der Verwachsung nicht reponierbar. Die Anhangsorgane ohne Veränderungen. Cavum uteri 7 cm. Im Rektum befindet sich eine für Zeigefinger nicht passierbare Stenose, in der ca. 3cm Entfernung vom Afterring. Keine Mastdarmscheidenfistel.

Fall 13. Patientin: K. M. eine 31 jährige Bäuerin, (Takahama-cho, Amakusa-gun Kumamoto-ken), wurde am 26. Juli 1916 in die Klinik aufgenommen und am 29. Dezember desselben Jahres entlassen.

Hauptklage: Kotevakuation aus der Scheide (kleine Menge).

Anamnese: Ihr Vater starb an einer unbekannten Krankheit, aber ihre Mutter gesund. Zwei ihre Geschwister auch gesund. Im Alter von 17 Jahren heiratete sie, aber nach einem halben Jahre starb ihr Gatte an der Hirnblutung. Sie hatte in ihren sechzehnten Lebensjahre die erste Regel, und die Menstruation erfolgte seitdem immer in

regelmässiger Weise, dauerte 3 Tage, von mittelmässiger Menge und schmerzlos. Sie wurde von einem Kinde entbunden als sie 18 Jahre alt war. Bezüglich der Geburt und des Wochenbettes ist kein Abweichen von der Norm zu konstatieren. Das Kind gut entwickelt. Im August seines achzehnten Lebensjahres begab sich die Kranke in Südchina und Südsee, und dort brachte sie als eine Strassendirne gegen 10 Jahre zu. Im Alter von 19 Jahren entstand ein kleines und nicht so schmerzhaftes Geschwür auf der rechten Seite der Vulva, und sobald dieses mit Lapis geätzt wurde, vergrösserte es sich plötzlich, vermehrte es sich an der Anzahl und war sehr schmerzhaft geworden. Das Geschwür in der betreffenden Stelle heilte sich, nachdem es einmal jeden Tag während ungefähr eines Monates gebeizt wurde, aber 3 Monate später wurde ein gänseeigrosser Bubo auf der linksseitigen Leistengegend hervorgerufen. Damals machte sie auf das Anraten eines anderen die möglichsten Arbeiten wie ein langgestrecktes Gehen, Herabspringen von der Höhe usw, indem sie allerlei Schmerzen ertrug, und dann nach ungefähr 14 oder 15 Tagen platzte der Rubo von selbst aus, aber während dieser Zeit bekam sie Fieber jede Nacht.

Nach der Ausplatzung wurde weiter eine Inzision vorgenommen und danach während ca. 20 Tage wurde die Patientin ausgespült und dann heilte sie. Nachdem sie ein Jahr ihr Geschäft betrieben hat, entstand ein breiter Ausschlag in der Umgebung des Afters und er wurde auch inzidiert. Weiter nachher wurden die Ausschläge in der rechten Schamlippe und auf dem Dämm hervorgerufen. Seitdem aber kein Ausschlag der Haut, Kehlschlundkopfschmerz, Haarausfall usw. Später im ihren einundzwanzigsten Lebensjahre wurde sie wegen eines Uterusleidens in die Klinik aufgenommen und mehr als ein Jahr war sie im Krankenhause geblieben. Weiter nachher war sie gegen 2 Monate lang wegen einer Herzkrankheit in der Klinik aufgenommen. Als sie 24 Jahre alt war, hatte sie einen so heftigen Kopfschmerz, dass sie 14 oder 15 Tage hindurch nicht essen konnte, und sie wurde von einem europäischen Arzt intraglutäal injiziert und ungefähr ein halbes Jahr unterbrach sie ihr Geschäft. Seitdem war der Stuhlgang ihr so mühsam geworden, dass nur schmale Kotsäule von kleiner Menge entleert werden konnte, wenn sie sich auch sogar zum Schwitzen sich anstrengen würde, und sie hat seitdem häufig verschiedene Abführmittel bekommen. Bei der Stuhlverstopfung erhebte sich die hintere Vaginalwand und sehr schmerzhaft, und am Ende ihres neunundzwanzigsten Lebenbjahres erschrak sie über einen unerwarteten Ausfluss aus der Scheide, dass sie einen ärztlichen Rat eingeholt, und eine Mastdarmscheidenfistel wurde entdeckt. Seitdem soll sie als eine Dolmetscherin in der betreffenden Privatklinik beschäftigend in folgender Weise behandelt worden sind: Ausspülung der betreffenden Lokalität, Bepuderung, Jodkali als innerliches Mittel und bisweilen Schmierkur.

Status praesens: Körperbau mittelmässig, Ernährung normal; bezüglich der Brust- und Bauchorgane ist kein Abweichen von der Norm zu konstatieren. Viele beiderseitigen Leistendrüsen bis zur Grösse ungefähr einer Zeigefingerspitze angeschwollen. Auf der linksseitigen Leistengegend befindet sich eine Inzisionsnarbe von der ca. 1 cm Länge. Auf der anderen Seite keine Narbe. Die rechte grosse Schamlippe ödematös angeschwollen und die Konsistenz

derselben weich. Der untere Abschnitt der hinteren Scheidenwand ca. 1,5 cm von der unter liegenden Gewebsschicht abgezogen und der Schleimhautlappen ist an einigen Stellen perforiert, so dass einige Gewebsbrücken gebildet sind. Das Septum rectovaginale ist, oben ca. 2 cm vom After entfernt, in der Weise perforiert, dass eine Kleinfingerspitze kaum hindurchgängig ist. Der Mastdarm ist an der Stelle, welche vom After ca. 3 cm entfernt ist, stark verengert, als dass ein Zeigefinger nicht hindurch gehen kann. Bei der Erweiterung desselben sehr schmerzhaft gefühlt. Fast keine äusseren Hämorrhoiden. Beckenneigung ∠50°.

Verlauf und Behandlung:

Untersuchung von Filarialarven: (20. u. 29. Juli) . . . . . negativ,
Pirquetsche Reaktion: (27. Juli) . . . . . negativ,
Wassermannsche Reaktion: (27. Juli) . . . . . stark positiv,
Dieselbe: (3. August) . . . . . wie oben,
Dieselbe: (7. August) . . . . . wie oben,
Dieselbe: (14. August) . . . . . wie oben,
Dieselbe: (21. August) . . . . . wie oben,
Dieselbe: (28. August) . . . . . wie oben,
Dieselbe: (4. September) . . . . . wie oben,
Dieselbe: (11. September) . . . . . wie oben,
Dieselbe: (18. September) . . . . . wie oben.

Seit der Aufnahme in die Klinik waren die Erweiterung der Rektumstenose und sehr energische antisyphilitische Kur ausgeführt worden. Nämlich bekam die Patientin einerseits Jodkali als innerliches Mittel in steigender Dose, und andererseits wurde graue Salbe tüchtig eingerieben. Die Untersuchungen der Wassermannschen Reaktion fielen wie oben genannt, mehrere Male stark positiv aus, und deshalb zu der obigen antisyphilitischen Kur wurden noch die intravenöse Injektion von Ehramisol, Arsemin und die intraglutäale Injektion von salicylsaurem Quecksilber hinzugefügt. Nämlich injizierten wir 0,3 Ehramisol am 8. September, 0,4 am 14. Sept., 0,5 am 21. Sept., und 0,6 am 28. Sept.; und 0,45 Neo-neo-Arsemin am 28. Nov., 0,6 am 5. Dez., 0,6 am 12. Dez. und 0,6 am 23. Dezember intravenös. Die intraglutäale Injektion von salicylsaurem Quecksilber wurde lange Zeit fortgesetzt.

Bei diesem Falle geniere ich mich vor irgendeiner Versicherung, weil die prüfende antisyphilitische Kur auf halbem Wege war, aber nach dem fünf monatlichen Verlauf betrachtet, hat diese Kranke eine äusserst heftige latente Syphilis, doch die lokale Veränderungen seien höchstwahrscheinlich unspezifisch und etwa nicht syphilitisch, denn auf die bisherige sehr energische antisyphilitische Kur reagiert die Erkrankung der betreffenden Stelle nicht im mindesten.

Die kurze Zusammenfassung der wichtigen Punkten von den Fällen, welche ich selbst betrachtet habe, ergibt sich in folgender Weise:

Tabelle I.

Fälle		1	2
Alter		39	39
Beruf		Bäuerin.	Bäuerin.
Narbe der Leistengegend (cm)	rechts	3	rundlich, klein.
	links	3	o
Rektumstriktur		—	+
Rektovaginalfistel		—	+
Gewebswucherung		Ödematöse Anschwellung von der linken kleinen Schamlippe, Praeputium clitoridis und Carunculae hymanales.	Chronisch ödematöse Anschwellung der rechten grossen Schamlippe.
Geschwür		Das Vorhautgewebe unterhalb der Clitoris so tief zerstört, dass eine Zeigefingerspitze darin enthalten werden kann, und die Urethra grösstenteils in einer vorderen und einer hinteren Lippen getrennt, weil das Gewebe von den beiden Seiten der Urethra tief zerfressen ist, und das Geschwür hat die Innenfläche der rechten kleinen Schamlippe breit angegriffen.	Ein Geschwür von der Grösse einer Zeigefingerspize in der Fossa navicularis zwischen Hymen und Frenulum labiorum
Anamnese einer Syphilis		—	—
W.-Reaktion (vor d. antisyph. Kur)		—	—
Tuberklin-Reakt.		—	—
Filariauntersuchung		—	—
Histologische Untersuchung		Befunde einer unspezifischen chronischen Entzündung.	wie links.

Fälle		3	4
Alter		35	46
Beruf		Frau eines Zimmermannes.	Bäuerin.
Narbe der Leistengegend (cm)	rechts	2	0
	links	9	0
Rektumstriktur		—	—
Rektovaginalfistel		+	—
Gewebswucherung		Sieht ganz elephantiastisch aus. Die linke grosse Schamlippe bildet einen elastisch-weichen Tumor, welcher etwas kleiner als eine Faust ist. Die rechte grosse Schamlippe ebenso verdikt. Clitoris und Praeputium clitoridis in die unregelmässig gestalteten Tumoren verwandelt.	Die stark ödematöse Anschwellung der beiden kleinen Schamlippen, die Verdickung des Praeputium clitoridis, und die Verdickung von Urethralwulst, Introitus vaginae und Carunculae hymenales usw.
Geschwür		Ein seichtes Geschwür befindet sich in der ganzen Umgebung des Scheideneinganges, und die Urethra ist bis zum M. sphincter int. gänzlich zerstört, so dass ein Finger, welcher bei der inneren Untersuchung unvorsichtig in die Scheide eingeführt wird, leicht in die Harnblase gelangen. Incontinentia urinae vorhanden.	Ein ziehmlich tiefes Geschwür von der Umgebung der äusseren Harnröhrenmündung von der Grösse einer Daumenspitze. Abtrennung und Geschwür von unteren Hälfte der rechten kleinen Schamlippe, und die Perforation der linken kleinen Schamlippe.
Anamnese einer Syphilis		Ihr Gatte hat die Anamnese von Syphilis und Tripper. Die Kranke selbst undeutlich.	Vor 12 od. 13 Jahren entstand ein Geschwür in den äusseren Genitalien; Spezifität undeutlich.
W.-Reaktion (vor d. antisyph. Kur)		—	—
Tuberklin-Reakt.		—	—
Filariauntersuchung		—	—
Histologische Untersuchung		wie links.	wie links. Riesenzellen vorhanden.

Fälle		5	6
Alter		30	25
Beruf		Bäuerin.	Krämerin.
Narbe der Leistengegend (cm)	rechts	9	7.5
	links	7.5	7
Rektumstriktur		—	—
Rektovaginalfistel		+	—
Gewebswucherung		Die linke grosse Schamlippe bis zir Grösse eines Gänseeies angeschwollen, die rechte auch ziemlich angeschwollen. Mittelmässige Anschwellung der linken kleinen Schamlippe.	Die kleinen Schamlippen durch operative Abtragung grösstenteils verschwunden, aber Praeputium und Frenulum clitoridis etwas verdickt zurückgeblieben. Auch die beiden grossen Schamlippen ein wenig verdickt.
Geschwür		In der linken Seite der Urethra befindet sich ein tiefes Geschwür ungefähr von 1.5 cm Länge. Auch das Gewebe unterhalb der Urethra zerfressen und eine Perforation ist erzeugt in der Mitte der Urethra. Die Schleimhaut der Fossa navicularis ist fast gänzlich von der unteren Schicht abgezogen und einige Perforationen vorhanden.	Die Umgebung der äusseren Harnröhrenmündung ganz geschwürig und ein wenig ödematös. Das Gewebe beiderseits und oberhalb der Urethra ganz zerfressen, so dass die Verbindung mit dem Schambogen unvollkommen geworden, und die Harnröhrenwulst polypös über den Scheideneingang herabgehangen. Auch unterhalb der Clitoris befindet sich ein Geschwür von 1,5 cm Länge. Die Umgebung des Scheideneinganges gänzlich in ein Narbengewebe verwandelt.
Anamnese einer Syphilis		—	Undeutlich; ihr Gatte bekam einen Bubo vor 5 oder 6 Jahren, und hat eine chronische Gonorrhoe.
W.-Reaktion (vor d. antisyph. Kur)		+	—
Tuberklin-Reakt.		—	—
Filaria-untersuchung		—	—
Histologische Untersuchung		wie links. Riesenzellen kommen vor.	o

Fälle		7	8
Alter		48	37
Beruf		Frau eines Dieners.	Bäuerin.
Narbe der Leistengegend (cm)	rechts	4	0
	links	2	0
Rektumstriktur		+	—
Rektovaginalfistel		—	—
Gewebswucherung		Die Clitoris und die grossen und kleinen Schamlippen wegen der operationäre Herausnahmung nicht vorhanden. Ausserhalb der Stelle, welche der rechten grossen Schamlippe entspricht, befindet sich eine halbkuglige Erhabenheit ungefähre von der Grösse eines Hühnereies. In der Umgebung der Schamritze befinden sich zahllose unregelmäszig gestaltete polypöse Gebilde von der Grösse einer Zeigefingerspitze.	Die linken grossen und kleinen Schamlippen prall ödematös verdickt.
Geschwür		Der Vorhof überall geschwürig geworden. Die Stelle der äusseren Harnröhrenmündung ist, wie mit einem Meissel herausgehöhlt, trichterförmig vertiefen. In der Basis derselben sieht man die Harnröhrenschleimhaut in einigen lappenförmigen Stückchen gespalten.	Ein unregelmässiges grosses Geschwür ist bemerkbar auf der ganzen Innenfläche der linken kleinen Schamlippe und in der ganzen Umgebung der Urethra und oberhalb der Innenfläche der rechten kleinen Schamlippe.
Anamnese einer Syphilis		—	—
W.-Reaktion (vor d. antisyph. Kur)		—	+(?) Während 80 Tage war sie in der dermatologischen Klinik von unserer Universität aufgenommen. Salvarsaninjektion 4 Male; Salicylsaures Hg-Injektion 15 Male.
Tuberklin-Reakt.		—	—
Filariauntersuchung		—	—
Histologische Untersuchung		Das Bild einer unspezifischen, chronischen Entzündung. Riesenzellen kommen vor.	wie links. Riesenzellen vorhanden.

Fälle		9	10
Alter		29	34
Beruf		Bäuerin.	Eine Frau ohne Beruf.
Narbe der Leistengegend (cm)	rechts	0	0
	links	1	0
Rektumstriktur		—	+
Rektovaginalfistel		—	+
Gewebswucherung		Sehr ödematöse Verdickung von den beiden kleinen Schamlippen und der Kitzlervorhaut.	Ein relativ leichtgradiges Geschwür an den beiden grossen und kleinen Schamlippen.
Geschwür		Ein breites Geschwür auf dem Vorhof und der Innenfläche der kleinen Schamlippe.	Geschwüre in der Fossa navicularis und auf der Innenfläche der beiden kleinen Schamlippen.
Anamnese einer Syphilis		—	—
W.-Reaktion (vor d. antisyph. Kur)		+	5 Male untersucht. Ein Mal derselben schwach positiv. Andere Male negativ.
Tuberklin-Reakt.		—	—
Filariauntersuchung		—	—
Histologische Untersuchung		0	0

Falle		11	12	13
Alter		25	33	31
Beruf		Frau eines Handelsgesellschaftsbeamtes.	Frau eines Zimmermannes.	Bäuerin (sie war einst eine Strassendirne).
Narbe der Leistengegend (cm)	rechts	3	3 (3 Narben)	0
	links	0	3 (2 Narben)	1
Rektumstriktur		—	+	+
Rektovaginalfistel		—	—	+
Gewebswucherung		leichtgradig.	Pralle Anschwellung der beiden grossen Schamlippen. Elephantiasische Anschwellung von den beiden kleinen Schamlippen und der Kitzlervorhaut.	Die rechte grosse Schamlippe ödematös etwas verdickt und weich.
Geschwür		Ein tiefes grösstenteils geheiltes Geschwür von der 2 cm Tiefe in der Fossa navicularis.	Ein ziemlich breites unregelmässig gestaltetes Geschwür von der Fossa navicularis und unterhalb der äusseren Harnröhrenmündung.	Das untere Ende der hinteren Scheidenwand ca 1.5 cm von dem unteren Gewebe abgezogen, und diese Schleimhautlappen an einigen Stellen perforiert, und lässt die Gewebsbrücken zurückgeblieben.
Anamnese einer Syphilis		—	?	+
W.-Reaktion (vor d. antisyph. Kur)		+	nicht untersucht.	+ + +
Tuberklin-Reakt.		—	wie oben.	—
Filariaeuntersuchung		—	wie oben.	—
Histologische Untersuchung		0	wie oben	0

V. Ueber die Aetiologie.

In bezug auf die Aetiologie dieser Krankheit gibt es noch jetzt verschiedene Meinungen unter den Autoren und zwar keine entscheidende Ansicht. Aber alle Autoren stimmen miteinander über darin, dass sie kein Karzinom darstellt, und es handelt sich gegenwärtig darum, dass sie tuberkulös, syphilitisch oder ganz unspezifisch sei. Die Forscher, welche an der Erkrankung, die eine grosse Aehnlichkeit mit dem Ulcus rodens hat, tuberkulöse Substanz und Tuberkelbazillen nachgewiesen haben, sind Martin et Nicolle, Rieck und Krömer u. a. Martin et Nicolle veröffentlichten es auf dem „La Normandie medicale" (1895, P. 23) unter der Bezeichnung „De l'esthiomène," aber ich bin nicht imstande die Originalarbeit zu erwerben, und so tut es mir leid eingehend darüber nicht kritisieren zu können. Rieck[98] berichtete als „Ein Fall von primärer Tuberkulose der Vulva einer Erwachsenen und ihre Beziehungen zum Ulcus rodens vulvae (Veit)," und beschrieb, dass er erst die Diagnose der Tuberkulose stellte, nachdem er die Tuberkelbazillen in dem Sekret gefärbt, durch die mikroskopische Untersuchung eines durch Operation abgeschnittenen Gewebsstückes die zahlreiche Gruppen der Rundzellen, die Riesenzellen, die verschiedenen Stadien, die an einigen Stellen von der Pseudonekrose in die käsige Degeneration übergehen und zerstreute Epitheloidzellen beobachtet, zahlreiche Tuberkelbazillen in einem Präparat nachgewiesen hatte. In diesem Falle zeigte die Einspritzung der Alt-Tuberkulin keine deutliche Reaktion, sagte er, und der Tierversuch war auch negativ gewesen, aber nachher wusste er durch mikroskopische Untersuchung, dass die Ursache davon bestand darin, dass er einen geschwürigen Teil ohne tuberkulöse Herde gebraucht hatte. Und er zog den Schluss in der Weise, dass dieser Fall ein tuberkulöses Geschwür der Vulva darstellte, und die elephantiasisartige entzündliche Wucherung der Haut von keiner tuberkulösen Natur war, sondern die Stauung der Lymphe und des venösen Blutes, welche hervorgerufen wurde dadurch, dass es zur Stenose des Geschwürs und Infiltration der zentralen Teile, die Ursache davon bildete. Ausserdem behauptete er, dass während der dreimonatlichen Betrachtung dieses Falles nur kurze Dauer das tuberkulöse Bild auftrat und wenn er die Operation acht Tage vor oder nach diesem Stadium ausgeführt hätte,

so es sehr zweifelhaft gewesen wäre, so sicher die Tuberkulose zu beweisen und darum die Untersuchung in geeigneter Zeit auszuführen war. Und er meinte dieser Fall zu dem sog. Ulcus rodens vulvae von Veit gehören. Die Angabe, welche der des Rieckschen Falles ähnlich ist, ist von Daniell[18] gegeben. Er hatte nämlich einen Fall als „ Die elephantiastische Tuberkulose der Vulva (primäre tuberkulöse Elephantiasis) " angegeben. Er beschrieb, dass die beiderseitigen grossen und kleinen Schamlippen bis zur Faustgrösse verdickte, dennoch das Geschwür fehlte und trotz der dreiwöchentlichen antisyphilitischen Kur, es erfolglos war und so er sie abschneidete und mikroskopisch untersuchte; und dann die Verdickung der Haut, die Erweiterung des Lymphraumes, die Wucherung der Bindegewebszellen, das perivaskulöre entzündliche Knötchen, die Epitheloidzellen, die Riesenzellen und die käsige Granulation bemerkte.

Die Forscher, welche über die primäre tuberkulöse Elephantiasis berichtet haben, sind Pöverlein (1902), Petit et Bender (1905), Bender (1906), Arnt (1907), Siedentopf (1907), Mériel (1908), Boursier (1908), Forque u. Massabuaul (1909) und Thorn (1913) u. a. Krömer 57) hatte die Tuberkelbazillen, die Riesenzellen und die käsige Degenerationsherde an der Patientin nachgewiesen, welche die ödematöse Anschwellung und das einmarkstückgrosse Geschwür auf der linken kleinen Schamlippe hatte; und meinte, dass der primäre Herd zwar undeutlich war, aber die typische Tuberkulose der Haut und Schleimhaut, welche sekundär aus der Tuberculosis rectoanalis entstehen hatte, dabei erzeugt geworden war.

Aus diesen verschiedenen Berichten erkennt man, dass auch bei der Tuberculosis vulvae die ödematöse Verdickung nicht so äusserst selten vorkommt. Darum ist der Fall wie Riecks zur Vulvatuberkulose einzurechnen, weil die Tuberkelbazillen mikroskopisch nachgewiesen worden sind, und nur zeigt, dass auch bei der Tuberculosis vulvae die klinische Krankheitsbilder, die mit den des Ulcus rodens vulvae beinahe ununterscheidbar sind, auftreten kann. Die Schulen von Hofmeier[41], Fehling u. Franz[20] u. a. halten noch jetzt das Lupus, Ulcus rodens, Esthiomène de la vulve für dieselbe Krankheit, und meinen, die chronische entzündliche Gewebe, Riesenzellen und Tuberkelbazillen seien nachzuweisen. Aber sie haben das echte Lupus mit dem Ulcus rodens oder Esthiomène verwechselt, und wie auf dem Abschnitt der Differentialdiagnose gesrochen, erkenne ich dies nicht an.

Freund[27] hat zwei Fälle über das Ulcus rodens vulvae angegeben, und bei dem ersten Fall verdickte die kleine Schamlippe elephantiastisch, Clitoris war in einen kleinen ödematösen Hauttumor umgewandelt, Umgebung der Urethra auf Dreimarkstückgrösse im Umkreis geschwürig zerfallen und mit weichen, schwammigen, leicht blutenden Granulationen bedeckt, und wurden mikroskopisch zahlreiche Riesenzellen, welche die rand-oder wandständige Kerne hatten, und die Infiltrationen der kleinen Rundzellen gefunden, aber waren keine Tuberkelbazillen zu beweisen. Und bei dem zweiten Fall vergrösserten die äusseren Genitalien wie Elephantiasis, zeigte Rötung und Oedem, und befand sich ein seichtes Geschwür, welches einen unregelmässigen Rand besitzt, zwischen den grossen und kleinen Schamlippen. Der untersuchende Finger konnte durch die hart infil rierte Urethra zur Harnblase erlangen. Drei Tage nach der Aufnanme in die Klinik, wurde der Patientin 0,001 von Tuberkulin diagnostisch injiziert und dann stieg die Temperatur bis zu 40,3°C auf, misst die Pulszahl 100–140, entstand Husten, und am siebenten Tage nach der Aufnahme trat die Dyspnoe auf und die Patientin starb durch das Lungenödem. Als sie seziert, verwandelte sich das ganze Rektum samt seiner Umgebung in eine 14 cm langes, stark S förmig gekrümmtes, äusserst starres Rohr. Die Wanddicke des Rohres belief sich stellenweise auf 3/4 cm, etwa 10 cm oberhalb von dem Anus entfernt befand sich eine vorspringende Leiste von der 6–7 mm Länge und sie verengerte das Rektum ringförmig; und es führten verschiedene Fistelgänge mehr oder weniger tief ins Nachbargewebe. Dnrch mikroskopische Untersuchung der Präparate aus verschiedenen Stellen bemerkte Freund die Rundzelleninfiltration, Hyperämie, Eiterzellen und Riesenzellen (die Kerne derselben sind meist wandständig, aber manche Kerne in der Protoplasma unregelmässig zerstreut liegen) und obgleich er an den gesamten Präparaten mittels der Ziehl-Neelsenschen Methode wiederhohlt nach der Tuberkelbazillen aufsuchte, sollte er nicht imstande sein, sie nachzuweisen.

In solcher Weise konnte Freund bei diesen zwei Fällen keine Tuberkelbazillen nachweisen, aber, weil er viele der Tuberkulose ähnliche Befunde wie die Riesenzellen gewonnen hatte, erwähnte er, dem Rieckschen folgend, dass nach seinem Gedanken dieses Ulcus rodens auf Grund der tuberkulösen Natur entstanden hatte, und dass es die primäre Tuberkulose der Vulva war, weil an den übrigen Organen keine tuberkulöse Herde nachzuweisen war, und das Geschwür

von Colon sigmoideum und die Rektumstenose in seinem zweiten Falle entweder infolge der ascendierenden, sekundären Infektion aus dem Anus oder durch die Bildung von Fistelgängen von der Beckenbindegewebe entstanden sein musste. Aber die vom pathologischen Institut aus gestellte Diagnosis post mortem lautete: Luetische Geschwüre der Flexura sigmoidea. Lues des Introitus vaginae. Kommunikation zwischen Blase und Scheide. Kleiner paraproctitischer Abscess. Kondyloma am Anus usw. Daraus vermutet, kann der unbefangene Dritte auch sich denken, dass erstens die syphilitische (er verneint dies aus dem Rand und der Gestalt usw.) oder anderartige Rektumgeschwüre und -stenose sich bildeten und sekundär die Veränderung der Vulva auftrat. Schliesslich ist es etwas grundlos, dass Freund dieses Ulcus rodens für tuberkulös gehalten hat, und ich glaube es anpassend, aus seiner Beschreibung vermutet, es als unspezifisch gelten zu lassen.

Es gibt zuweilen solche Person in der Welt, welche bei der Diagnose der Tuberkulose auf den Nachweis der Riesenzellen grossen Wert legen. Freilich kann dieser Nachweis zwar zur mikroskopischen Diagnose der Tuberkulose beitragen, aber die Riesenzellen entstehen in den verschiedenen Granulationsgeweben und können vor allem zur Fortschaffung der schwer resorbierbaren entzündlichen Produkte dienen. Man beobachtet sie manchmal ausser bei der Tuberkulose auch bei der Syphilis, der Lepra, der Aktinomykose, dem Fremdkörper und der Elephantiasis usw. Selbst die sog. rand- oder wandständigen Kerne Langhans tragende Riesenzellen sind nicht immer nur für Tuberkulose zu beschränken. Gegenwärtig kann man nur den Wert der Diagnose der Tuberkulose gewinnen durch den Nachweis der Tuberkelbazillen, der käsigen Degenerationsherde, der Lymphoidzellen und der Epitheloidzellen nebst den Riesenzellen. Ausserdem sind sehr häufig die Smegmabazillen in den äusseren Genitalien vorhanden und ihre Gestalt und ihre Reaktion zur Reagenz haben grosse Aehnlichkeit mit den der Tuberkelbazillen, und darum wenn man auf den Ausstrichpräparate die ähnliche Bazillen färben kann, soll man sie mit sehr vorsichtiger Aufmerksamkeit diagnostizieren und wenn es noch zweifelhaft ist, ist es nötig, sie durch die Impfung auf die Tiere zu prüfen.

Jedenfalls glaube ich, das Ulcus rodens entstehe bisweilen auf Grund der Tuberkulose der äusseren Genitalien, aber ich bin der Behauptung, dass die Krankheiten, bei denen die tuberkulöse Substanz und Tuberkelbazillen beobachtet werden können, nicht das Ulcus rodens, sondern die Tuberkulose der Vulva heissen sollen, wenn auch die klinische Ansichten derselben mit den des Ulcus rodens grosse Aehnlichkeit besitzen. Und es findet meinen Beifall, dass Nishioka[138] seinen Fall, der das ähnliche Aussehen mit dem Ulcus rodens hatte und bei welchem die Tuberkulinbehandlung eine vortreffliche Wirkung gezeigt hat, wenn er auch keine Tuberkelbazillen nachweisen konnte, vom Ulcus rodens unterschieden, beschrieben hat.

Manche Personen halten diese Krankheit für SYPHILITISCH. Solche sind: Ehrmann, Bandler, Waelsch, Rille, Schroeder, West Nishioka und Sekiba u. a.

Auf der geburtshilflichen und gynäkologischen Gesellschaft, welche auf Juli 1907 in Berlin gehalten wurde, wurde es in verschiedener Weise diskutiert über eine Patientin, welche Heinsius demonstrierte und welche wie Ulcus rodens aussah. Olshausen, Strassmann u. Bamberg hielten sie für syphilitisch. Die Auszüge der damaligen Beschreibung sind folgende: Als eine Geschwulst von Wallnussgrösse, welche in der Urethra aus der hinteren Wand entstanden war, beseitigt wurde, entstand ein Geschwür aus der Granulationsgewebe der Exstirpationswunde, fortschritt auf der Grenze zwischen der Haut und Schleimhaut, umhüllte den Scheideneingang von der Seite her und endlich griff es die hintere Kommissur. Dieses Geschwür zeichnet sich aus dadurch, dass dessen Rand unterminiert ist und obgleich ein Teil desselben sich heilt, auf gewissen Stellen es in die Tiefe fortschreitet, allmählich die Rektumstenose und die Fistel zwischen Rektum und Commissura lab. post. verursacht, und Aetzung, Kauterisation, Exzision, Heissluft therapie und die übrigen allgemeinen und lokalen Therapien ganz keine Wirkung auf es haben. Man konnte keine Gonokokken, wenn auch wiederholt untersucht, nachweisen, sagte Heinsius, eine antiluetische Behandlung erwies sich in jeder Weise als nicht heilbringend, und der Nachweis der Riesenzellen und Tuberkelbazillen gelang ihm nicht. Und er zweifelte daran, ob dieser Fall vielleicht ein Ulcus chronicum vulvae wäre.

In der Diskussion meinte Bamberg es dem Esthiomène de la vulve sehr ähnlich und sagte, diese Erkrankung griffe meist die Prostituierten und als ihre Ursache neben gonorrhoe fast stets Lues wäre zu beweisen, und sie würde häufig von Rektumstenose und Fistelbildung begleitet. Moraller hielt es für tuberkulös, indem er aus dem Fall Riecks vermutete. Olshausen erwähnte, dass es das, was im allgemeinen Elephantiasis hiess, war, und, dass Gusserow, der reich an der Erfahrung darüber war, es immer auf die Syphilis zurückführte. Und auch Strassmann äusserte, dass er als Assistent von Gusserow mehrfach solche Fälle bei der Prostituierten gesehen und Gusserow immer auf das Vorhandensein der Rektumstriktur Aufmerksam machte und es als syphilitisch erklärte. Weil Olshausen behauptet hatte, dass man durch Probeexzision untersuchen sollte, suchte er vorsichtig durch Versilberungsmethode und trotzdem sollte er keine Spirochaeten nachgewiesen haben.

Aus dieser Beschreibung vermutet, ist dieser Fall gewiss ein unspezifisches Ulcus rodens, und es ist sehr unpassend, dass Bamberg, Olshausen und Strassmann ihn als syphitischbetrachtet haben und Moraller ihn für tuberkulös gehalten hat. Denn man bemerkte keine Reaktion an der antisyphilitischen Kur, konnte keine Spirochaeten nachweisen und sogar auch durch wiederholte Mikroskopierung konnte man keine Riesenzellen, Tuberkelbazillen und andere tuberkulöse Substanz auffinden.

Ein Fall, der auf der geburtshilflichen und gynäkologischen Gesellschaft, gehalten in Berlin in Januar 1910, von Krömer[50] demonstriert wurde, war makroskopisch wie ein typisches Ulcus rodens, welches von dem Gewebszerfall und der elephantiastischen Hypertrophie und Oedemisierung der umgebenden Gewebe begleitet, aber an dem Gewebsschnitte war nichts zu bemerken, das zum bösartigen Geschwür gehöhren, und keine tuberkulöse Veränderung und Tuberkelbazillen konnten nachgewiesen werden. Und als das frische Material subkutan und in die Bauchhöhle des Meerschweinchens und in die vordere Augenkammer des Kaninchens einverleibt wurde, war es negativ und obgleich man die Ophthalmoreaktion nach Wolf-Eisner prüfte, gab es negativen Ausschlag. Die Wassermannsche Serumreaktion zeigte sich dabei stark positiv und aus einem stark ausgeprägten luetische Leukoderm, der Narbe, welche aus dem tiefen Geschwür in der rechtsseitigen Skapulargegend hervorgesprungen

hatte, der Rektumstriktur und Frühgeburten u. dgl. hielt man ihn für syphilitisch, obgleich keine Spirochaete nachgewiesen werden konnte, auf den Ausstrichpräparaten und in dem Gewebe; und als energische antisyphilitische Kur (Schmierkur und Jodkali) ausgeführt wurde, hatte sie vortreffliche Wirkung, begannen verschiedene äusserliche Symptome zu heilen, milderte sich Rektumstenose und infolgedessen hielt man diesen Fall für ein syphilitisches Ulcus rodens.

Nach meiner Betrachtung ist dieser Fall kein reines Ulcus rodens, sondern zweifellos eine Syphilis der äusseren Genitalien. Denn, wie auf dem Abschnitt der Differentialdiagnose erwähnt, bei der Syphiloma der Vulva verdickt die Schamlippe so häufig, dass das Syphilom oft mit Sarcom, Carcinom, Tuberculosis, Elephantiasis usw. verwechselt werden, und als die Gumma lange Dauer besteht, verwandelt sie sich in ein Geschwür und kann oft einen Fistelgang bilden; und deshalb ist es sehr ungerecht, diesen Fall mit dem Namen Esthiomène zu bezeichnen, wenn er, wie oben erwähnt, makroskopisch die elephantiastische Verdickung und das Geschwür bemerken liess, die Wassermannsche Reaktion positiv war, und die antisyphilitische Kur sehr wirksam war. Und ich kann nicht billigen, dass Krömer die Syphilis der Vulva ohne weiteres für ein Ulcus rodens gehalten hat, weil sie das ähnliche Aussehen mit dem Ulcus rodens hat, und dass er festgestellt hat, dass dieses Ulcus rodens deswegen syphilitische Natur besitzt.

Nishioka[129] beobachtete, dass unter den sieben selbst erlebten Fällen bei den vier Fällen, nämlich, der zweite, vierte, fünfte und siebente, durch die antiluetische Kur den Heilungsvorgang genommen hatte, und bemerkte die Wassermannsche Reaktion positiv, und deshalb behauptete er, diese Erkrankung wäre von syphilischer Natur. Aber es ist vielleicht sehr zweifelhaft, ob diese Fälle gerade ein Ulcus rodens darstellen, wenn bei den Fällen Nishiokas wie bei denen Krömers syphilitische Symptome so deutlich gewesen waren.

Ich erkenne an, dass die Stauung der Körpersäfte und die Ernährungsstörungen, welche entweder aus der Verengerung des Gefässlumens, die durch die syphilitische Gefässentzündung hervorgerufen ist, oder aus

der Zerstörung, der Vereiterung und der Exstirpation der inguinalen Lymphdrüsen, die infolge der Syphilis oder gemischten Schanker entstanden sind, das Geschwür, welches durch kleinste veranlassende Momente hervorgerufen wird, unheilbar machen. Aber ich habe beobachtet diese Erkrankung sehr häufig diejenigen, welche niemals an der Syphilis gelitten haben oder welche zwar die Anamnese der Syphilis gehabt haben, aber bei welchen die Wassermannsche Reaktion sich ganz negativ zeigt, wenn auch wiederholt geprüft, weil die antisyphilitische Kur genügend ausgeführt worden ist, und in dem Sekret oder Gewebe der betreffenden Stelle keine Spirochaete nachzuweisen sind, angreifen; und infolgedessen kann ich nicht billigen die Meinung der einen Schule, welche von vornherein diese Krankheit für syphilitisch hält. Es gibt fünf (Fälle 5, 9, 10, 11 u. 13) unter unseren Fällen, bei denen die Wassermannsche Reaktion sich positiv gezeigt hat, aber die Gründe, welche die Erkrankung der betreffenden Lokalität als unsyphilitisch feststellt, sind durch die folgende Tatsache gegeben: Wenn man es auch annimmt, dass es auf die entweder ungeschickte oder unvollkommene Untersuchungsmethode zurückzuführen sei, dass man erstens keine Spirochaete nachweisen konnte, fortschritt das Geschwür wie zuvor, obgleich die Wassermannsche Reaktion in den mehrmaligen Prüfungen sich ganz negativ zeigte infolge der genügenden antisyphilischen Kur nach der Aufnahme in die Klinik. Noch der fünfte Fall gibt einen trefflichen Beweis dafür, dass die Erkrankung der betreffenden Stelle unsyphilitisch ist: Das Oedem und Geschwür merklich zurückgetreten sind durch die Ruhe und Sauberkeit der betreffenden Stelle, welche während der Aufnahme in das Krankenhaus drei Monate lang gehalten wurde, aber als die Patientin das Hospital verliess und nach dem Verlauf der drei Wochen wieder besuchte, war der lokale Befund ganz derselbe wie vor der Behandlung. Ich führte die genügende antisyphilitische Kur in der Absicht der Prüfung auch bei denjenigen Patientinnen, die Wassermannsche Reaktion derselben von Anfang an negativ war, und trotzdem hatte ich niemals die Erfahrung, dass die lokale Symptome dadurch entweder sich milderte oder die Heilung erreichte.

Sich auf den oben erwähnten Grund stützend, stelle ich der Meinung einer Schule, welche diese Erkrankung ohne weiteres für syphilitisch hält, entgegen. Aber bitte, missverstehen Sie nicht. Ich behaupte gar nicht, dass sie gar keine Beziehung mit der Syphilis hat, sondern erwähne nur, dass das Geschwür und die Hypertrophie dieser Krankheit nicht für syphilitisch zu halten sind. Nachher werde ich erwähnen ihre Beziehung mit der Veränderung der Leistendrüse und mit der Rektumstenose usw., welche bei der Syphilis zuweilen auftreten.

Dann, was ist die direkte Ursache dieser Krankheit? Diese ist nicht so einfach, wie die Autoren sagen, die nur einige Fälle betrachtet haben und entscheidend behaupten, sondern sind mehrere veranlassende Momente vorhanden; und zwar veranlassen ein oder einige von diesen Momenten die Entstehung dieser Erkankung. Und ob auf welchen von dieser verschiedenen Momenten das grösste Gewicht zu legen sei, ist verschieden unter den Umständen; und deshalb wenn man die Entstehung dieser Krankheit forschen will, braucht er stets die Krankengeschichte genau zu erforschen und den gegenwärtigen Zustand ausführlich zu beobachten.

Und ich wage zu behaupten, dass die gründlichen unter den verschiedenen Momenten sind die lokale Störung des Zirkulationsapparates und die Trauma. Die klinische Krankheitsbilder dieser Erkrankung bestehen, wie vorher genau erwähnt, in das Geschwür und die Gewebswucherung der äusseren Genitalien. Ich will erklären wie diese beiden durch die einfache lokale Zirkulationsstörung und die Trauma hervorgerufen werden: aber erstens will ich hier die Gewebshypertrophie erklären und dann auf die Entstehung des Geschwürs kommen.

Dass die Gewebswucherung d. i. die elephantiastische Verdickung in den weiblichen äusseren Genitalien meistens auf das Verschwinden der Leistendrüsen zurückzuführen ist, wurde schon von Virchow, Meyer, Neisser, Jacobi, Lesser, Fritsch, F. Koch u. a. beschrieben und auch Riedel[94] berichtete die drei Fälle, die er erlebte, und behauptete, dass dies nicht so selten ist. Dieser Defekt der Leistendrüsen wird meist durch den Bubo purulenta erzeugt, aber noch häufiger durch die Exstirpation der Lymphdrüsen, welche infolge des Bubos ausgeführt geworden ist. Koch[58] beobachtete grosse Narben

auf den beiderseitigen Leistengegenden und die Defekte der Lymphdrüsen in den fünf unter seinen zehn Fällen; und in den zwölf unter den zwanzig Fällen, wenn Neissersche Fälle mit seinen vereinigt werden; und ausserdem in den sieben Fällen beobachtete er die Exstirpation oder Inzision der einseitigen Leistendrüsen, und dann führte er die Gewebswucherung und Geschwürsbildung dieser Krankheit auf die unvollkommene oder negative Tätigkeit der Lymphdrüsen zurück.

Was das betrifft, habe ich die Fälle, die ich erlebt hat, untersucht und in den zehn unter dreizehn Fällen (alle ausser der Fälle 4, 8 u. 10) habe ich die Narbe in den ein- oder beiderseitigen Leistengegenden bemerkt, und daraus kann man wissen, wie der Defekt der Leistendrüsen eine innige Beziehung mit dieser Krankheit habe. Es ist nämlich wie die folgende Tabelle zeigt:

Tabelle II.

Fälle	Narben auf den Leistengegenden (cm).		Schmerzhaftigkeit des Bubos.	Operation oder spontaner Durchbruch.	Leistendrüsenanschwellung bei der ersten Untersuchung.
	rechts	links			
1	3	3	ohne spontanen Schmerz, mittelmäßiger Druckschmerz.	Operation	beiderseits, mehrere Drüsenanschwellung von Erbsengröses.
2	klein u. undlich	o	beiderseits dolent	rechts: spont. Durchbruch links. Resorption	beiderseits, mehrere von der Größe einer Kleinfingerspitze.
3	2	9	beiderseits indolent.	Operation	o
4	o	o	frei, aber der Gatte wegen der Pubos wurde operiert.	o	beiderseits, mehrere von der Größe einer Kleinfingerspitze.
5	9	7·5	dolent	Operation	wie oben.
6	7·5	7	dolent	Operation	beiderseits, mehrere von der Größe einer Erbse bis zur Größe einer Daumenspitze.
7	4	2	dolent	spontaner Durchbruch	o
8	o	o	o	o	beiderseits, mehrere kleine Drüsenanschwellungen.
9	o	1	?	Operation	beiderseits, mehrere bis zur Größe einer Kirsche.
10	o	o	o	o	o
11	3	o	dolent	Operation	o
12	3·0 (2 Narben)	3 (2 Narben)	indolent	Operation	beiderseits, mehrere von der Größe bis zur Daumenspitze.
13	o	1	dolent	nach den Durchbruch Operation.	beiderseits, zahlreiche von der Größe bis zur Zeigefingerspitze.

Der Defekt vom Parenchym der Lymphdrüse wird bisweilen von verschiedenen Ursachen verursacht auch in dem Fall, als sie nicht gänzlich exstirpiert worden ist. Diese Ursachen sind z. B. der chronische periphere Reizzustand oder die Syphilis u. dgl.

Jadassohn[4] stellte über die Patienten, welche an chronischen Unterschenkelgeschwüren gelitten waren, Untersuchungen an, und fand, dass die Lymphdrüse des Oberschenkels äusserlich betrachtet keine Veränderung erfahren hatte, aber das Drüsenparenchym die eigentliche Beschaffenheit verloren hatte und sämtlich durch die bindegewebige Schwiele ersetzt worden war. Waelsch[120] hat bewiesen, dass infolge der Syphilis das Drüsenparenchym zu Grunde gehen kann. Nämlich hat er gefunden, dass die Differenzierung zwischen den Rinden- und Marksubstanzen des Drüsengewebes verschwinden war und auch der Rindenfollikel verloren ging, und durch adenoides Gewebe ersetzt wurde; die zellreichen Partien der Mark- sowie Rindensubstanzen durch den aus epitheloiden Zellen bestehenden Balken durchsetzt waren, und dass bei den harten Drüsen adenoides und epitheloides Gewebe, welches bindegewebigen Balken hatte, immer mehr verloren ging, die durch feine Kapillaren durchsetzten Trabekel sich bildete und die Drüsenkapsel verdickt war.

Auf gewöhnlichen Verhältnissen ist es hauptsächlich die Lymphgefässe und Lymphdrüse, die die Abfuhr der Gewebssaft versorgen, und deswegen ist es denkbar, dass Oedem und Wucherung der betreffenden Lokalität auftreten würden, wenn die Struktur der regionären Lymphdrüse sich ändert und lange Zeit den Rückfluss der Lymphflüssigkeit stört. Aber dass nicht immer Oedem und Wucherung hervorgerufen werden, wenn auch die Störung des lokalen Lymphsystems auftritt, sprachen schon Magendie[87] und Cohnheim[19] aus, und keineswegs entsteht das Oedem, auch durch das Herausnehmen der sämtlichen Lymphdrüsen, wenn die Menge der Gewebsflüssigkeit normal ist. Denn in diesem Falle kompensiert das Blutgefäss die Funktion der herausgenommenen Lymphgefässe. Deshalb ist die Ursache Oedems nur der Unvollkommenheit der Funktion von Lymphbahnen und -drüsen nicht zuzuschreiben, sondern muss man erwägen, ob die Störung der Funktion der Blutgefässe,

welche jene Unvollkommenheit ausgleichen sollen, vorhanden sei oder nicht. Und in erster Linie der konstitutionellen Erkrankungen, welche die histologische Veränderung der Blutgefässe verursachen und infolgedessen die Tätigkeit derselben stören, ist die Syphilis zu stellen. Dass in der verschiedenen Stadien der Syphilis die Veränderung der Blutgefässe auftreten, ist schon im allgemeinen bekannt, und alle wissen auch dass, durch chronischen Alkoholismus und andere diätetische Exzesse die Veränderung der Blutgefässe verursacht werden. Wenn in solcher Weise die Veränderung der Blutgefässe auftreten ist und ausserdem die Störung des Lymphsystems dazu sich gestellt und die Ausscheidung der Gewebsflüssigkeiten gehindert werden, entsteht hier erst das Oedem, und wenn sie lange Zeit dauert, wird eine elephantiastische Verdickung hervorgerufen.

Oben habe ich über die Störung des Lymphsystems in dem Falle, wenn die sezernierte Menge der Lymphflüssigkeit normal ist und die Veränderung der Blutgefässe auftreten ist, erwähnt, aber auch ohne das Auftreten der Blutgefässveränderung, wenn infolge der Entzündung und der anderen Reizzustände die Exsudation oder Transsudation aus dem Blut abnorm gesteigert ist, entsteht zuweilen schliesslich das Oedem und die elephantiastische Verdickung, weil die Blutgefässe auf keinem Fall seine Aufgabe und die der Lymphgefässe ausführen können.

Auch Esmarch und Kulenkampf[138] erwähnte wie unten: „Umso häufiger ist sie (die Elephantiasis) das Resultat wiederholter entzündlicher, sowie andauernder nutritiver Reizungen, welche durch zurückbleibende Veränderungen der Gefässwände, Anhäufung zelliger und plasmatischer Exsudate, Kompression der Venen und Lymphgefässe den Kreislauf oder das Spaltkanalsystem in loco überladen."

Bandler[4] und Waelsch[12] behaupten, es wäre syphilitisch, wenn sich die elephantiastische und geschwürige Veränderung der weiblichen äusseren Genitalien mit der Rektumstenose kombiniert war. Ich habe betrachtet, dass unter den an dieser Krankheit leidenden Patientinnen, es zahlreiche Kranken gibt, welche entweder gar keine Anamnese der Syphilis gehabt haben und bei welchen die Wassermannsche Reaktion negativ ist, oder

welche zwar einst an der Syphilis gelitten haben, aber infolge der vollständigen Ausführung der antisyphilitischen Kur die W.-Reaktion ganz negativ werden liessen. Und wie ich schon erwähnt habe, billige ich nicht deshalb die Meinung einer Schule, welche diese Krankheit ohne weiteres auf die Syphilis zurückführen will. Aber bei den fünf unter den dreizehn Patientinnen dieser Krankheit (Fälle 2, 7, 10, 12 u. 13) bemerkte ich die Rektumstenose, und deswegen fühle ich wie wichtige Beziehung die Rektumstriktur und die Verhärtung der Gewebe des Beckenbodens mit der Entstehung dieser Krankheit haben. Seit früher hat es die Aufmerksamkeit des Untersuchers erregt, dass bei der geschwürigen Veränderung der weiblichen äusseren Genitalien die Rektumstriktur sich häufig mit ihr vereinigt, aber auf die gegenseitige Beziehung von beiden hat man nicht so sehr die Aufmerksamkeit gelenkt. In bezug auf die Beziehung von beiden sind nämlich nur folgende Betrachtungen vorhanden: Weil diese Erkrankung meist an den Prostituierten betrachtet wird und sie fast alle an der Syphilis leiden, betrachtete man die Veränderung des Mastdarmes sowie das Geschwür der äusseren Genitalien als syphilitisch, oder, wenn eine Mastdarmscheidenfistel vorkommt, sah man sie als ein Gebilde an, welches in der Weise erzeugt ist, dass die Veränderung des Schamteiles bis zum Mastdarm fortgeschritten ist. Nun können drei Ansichten bezüglich der gegenseitigen Beziehung von beiden angegeben werden:

1. Die Veränderungen der äusseren Genitalien und des Mastdarmes entstehen gleichzeitig durch dieselbe Ursache.

2. Die Veränderung der äusseren Genitalien ist primär, und das Geschwür derselben greift in die Tiefe ein, bildet einen Fistelgang, durchbohrt die Mastdarmwand und verursacht hier das Geschwür und die narbige Stenose.

3. Die Veränderung des Mastdarmes ist eine primäre, und infolge des Geschwürs, der Stenose, der Infiltration und Induration der umgebenden Gewebe die Zirkulationsstörung der Körpersaft veranlasst und darum sekundär die Veränderung der äusseren Genitalien verursacht.

Wahrscheinlich ist es schwer, bei dem Vorhandensein von beiden Veränderungen zu entscheiden auf welche von diesen drei Möglichkeiten einen grössten Wert zu legen sei, und unter den Umständen haben sie wichtige Beziehung miteinander. Und dass manche Autoren bezüglich der Entstehung dieser Krankheit die eine Möglichkeit hochschätzen und eine andere geringschätzen, beruht darauf, dass die Fälle, welche sie selbst betrachtet haben, nur wenig sind. Freilich erkenne ich die erste und zweite Entstehungsweisen an, doch glaube ich, die dritte, welche bisher nicht so bedeutende Aufmerksamkeit der verschiedenen Autoren gelenkt haben, sei keineswegs gering zu schätzen. Nur brauchen diese Veränderungen des Mastdarmes nicht immer syphilitisch zu sein, wie Bandler und Waelsch behaupten, und wenn auch einst die Syphilis ein Mastdarmgeschwür hervorgerufen hat, brauchen die jetzige Stenose und Infiltration nicht spezifisch zu sein, vielmehr gelten alle entzündliche Reize, welche die Rektumstenose und Infiltration des Beckenbodens verursachen, als die Ursache davon. Diese Reize sind z. B.: der Fall, wenn der Abszess der Bartholinischen Drüse den Mastdarm perforiert hat; die Mastdarmgonorrhoe; die Periproktitis; die Koprostase; die Verletzung, welche durch grobes Klystier oder Rektaluntersuchung verursacht wird und die ungeschickte Operation von den Haemorrhoiden usw.

Daher muss man ausführlich die Anamnese befragen und genau die lokale Veränderung untersuchen, um die Ursache der Rektumstriktur zu erforschen.

In Bezug auf die Aetiologie der Mastdarmstriktur hat man bisher in mannigfaltiger Weise diskutiert. Manche Autoren haben sie als syphilitisch betrachtet, und die anderen haben eine entgegengesetzte Meinung. Nun werde ich die Hauptsache davon vorstellen:

Wahrscheinlich ist es v. Bärensprung, der zuerst das Mastdarmgeschwür als syphilitisches Produkt beschrieb. Und dann stimmte Virchow[119] dieser Meinung zu. Er nahm es an, dass die Syphilis Ulzerationen und Strikturen im Mastdarm hervorrufen würde, aber wie er ausdrücklich betonte, beruht diese Annahme nicht auf den Nachweis von irgendeinem frischen Gummiknoten oder den anderen syphilitischen Veränderungen, sondern erstens auf die klinische Erfahrung der damaligen Syphilidologen und zweitens auf seine Erfahrungen von pathologischer Anatomie. Er behauptete, dass nach diesen Erfahrungen die Syphilis der Pharynx und Larynx die chronische Geschwüre und Strikturen hervorrufte, aber dies aus vielen Verhältnissen mit der narbigen Prozesse im Mastdarm zu vergleichen war. Auch Bandler,[4] der syphilitische Meinung hatte,

an den Prostituierten, welche gar keine subjektive Symptome hatten, die Rektumstriktur fand und sagte: Fast alle Prostituierte bekommen gewiss Syphilis innerhalb 1,5 2 Jahre, nachdem sie ihre Beschäftigung begannen, und kurze Zeit danach entsteht ein Geschwür auf dem Scheideneingang. Dieses Geschwür ist sehr torpid und besitzt keine besondere Eigenschaften eines syphilitischen Geschwürs, aber durch energische allgemeine antisyphilitische Kur kann es vollständig heilen. Als die Folge danach tritt die Veränderung des Mastdarmes auf, zeigt eine trichterförmige Striktur, die die syphilitische Eigentümlichkeiten hat, und wenn sie lang besteht, erscheint eine elephantiastische Verdickung auf dem Schamteile. Wahrscheinlich ist es die Folge davon, dass eine hochgradige Zirkulationsstörung im Becken verursacht worden ist. Daher ist die Syphilis als die Ursache der Veränderung erstens aufzuzählen, und dann ist es die Zirkulationsstörung, hervorgerufen durch die Verreiterung und Verhärtung der Lymphdrüsen, welche diese Veränderung beschleunigt und befördert. Waelsch[120]) erwähnte, dass die Syphilitiker sehen aus als ob sie viel geneigt seien dazu, dass bei ihnen die syphilitische Entzündung der Blutgefässe leicht auftritt und die chronische Gewebswucherung und Geschwüre verursacht werden. Ja, nach seinen Betrachtungen ist die Syphilis als die Ursache für die Entstehung von der Elephantiasis der Vulva anzusehen. Und fügte er dazu, dass in gleicher Weise das Geschwür des Mastdarmes und die Rektumstriktur auf die Syphilis zurückzuführen sind, wenn sie sich gleichzeitig mit der Elephantiasis vulvae vereinigt haben, und dass es erst durch histologische Untersuchung bewiesen wird, dass das Wesen der Erkrankung vom Schamteile und Mastdarme syphilitisch ist, und wenn man in diesem Falle gar keine syphilitische Zeichen bemerken kann, sie als parasyphilitisch zu bezeichen ist, usw. Und endlich zog er den Schluss, dass es ohne weiteres auf die Syphilis zurückzuführen ist, wenn die elephantiastische Veränderung und Geschwüre des Schamteiles sich mit der Rektumstriktur vereinigt haben; aber für die Entstehung der Rektumstriktur ohne Elephantiasis, neben der Syphilis die verschiedenen unspezifischen Momente als die Ursache davon zu betrachten sind.

Es ist Ponfick,[121]) der ausführlich erwähnte, dass das Geschwür des Mastdarmes unspezifisch sein soll. Er sagte nämlich: „Die Geschwüre nehmen bald nur den unteren, bald auch den mittleren Teil des Mastdarmes ein, lassen jedoch den Analring selber und dessen Umgebung anfangs unversehrt. Das meist zirkulär gestellte Ulcus ist ausgezeichnet durch die bestimmte, nicht selten völlig lineare Abgrenzung sowie die Glätte und Reinheit der Ränder, welche scharf geschnitten, wenig unterminiert, und weder geschwollen noch gerötet zu sein pflegen. Der tief in das Gewebe hineingreifende Grund wird teils von einer sehnenähnlichen weissen Schicht, der Submucosa, teils von den querverlaufenden Bündeln der Muscularis gebildet, und zeigt in Folge der Dürftigkeit und Hinfälligkeit der aus beiden hervorspriessenden Granulationen auffallend wenig von dem körnigen Aussehen sonstiger Geschwürsflächen. Die Wand des Rektums ist in der ganzen Länge des Defekts sehr verdickt und in einem so hohem Grade speckig schwielig verhärtet, dass vor allem hierdurch jene bedeutende Verengerung des Lumens entsteht, aus welcher die beschwerlichen Symptome des Leidens entspringen. Die Ausdehnung dieser Striktur entspricht bald mehr dem mittleren, die tiefste Zerstörung aufweisenden Teile des Defektes, bald in fast in der ganzen Länge des Geschwürs eine allerdings oft nicht ganz gleichmässige Beschränkung der Passage vorhanden." Betreffs der Aetiologie erklärt Ponfick, dass „dieselbe höchst wahrscheinlich traumatischer Natur, und zwar bei Coitus praeternaturalis entstanden seien. An ihre syphilitische Natur glaubt er einerseits aus klinischen Gründen nicht, weil erstens das häufige Vor-

kommen bei Weibern nicht auf eine konstitutionelle Erkrankung hinweise, weil zweitens oft jedes anatomische Moment für eine frühere Infektion fehle, und weil drittens die Geschwüre jeglicher Quecksilber- und Jodkalibehandlung trotzen; auch sei die anatomische Erscheinung meist der Art, dass Syphilis nicht vorzuliegen scheine." Doch später wurde diese Meinung, welche den Coitus praeternaturalis als die Hauptursache des Mastdarmgeschwürs betrachtet, verneint durch Nickel, Schuchardt, Poelchen, Koch, Bandler, Jadasssohn u. a., und es wurde in der Weise erklärt, dass die andere anhaltenden oder wiederholten Traumen gegen den Mastdarm das Geschwür und die Striktur von letzteren hervorrufen können.

Nickel[80] studierte nämlich fünfzehn Fälle, und hat folgende Ansicht erworben: Die wirklich syphilitische Mastdarmgeschwüre sind sehr selten vorhanden; „die Hauptsache aber, durch welche die chronischen, in Vernarbung übergehenden Geschwüren des Rektums, ist in Traumen und Dekubitus zu suchen. Unter den Traumen stehen an Häufigkeit diejenigen durch Klysma oben an; ähnliche Verletzungen leichterer Art können aber auch bei Frauen durch Untersuchung mit dem Finger an der verderen Wand des Mastdarms bei Exploration der Beckenorgane gemacht werden. Die Dekubitalgeschwüre entstehen durch eingedickte Kotballen, welche die Schleimhant zur Nekrose bringen, und dadurch Entzündungserregern in die Submukosa ermöglichen. Dass diese Druckgeschwüre häufiger bei Frauen als bei Männern angetroffen werden, darf uns nicht wundern, da es bekannt ist, dass gerade bei Weibern, und ganz besonders bei öffentlichen Dirnen habituelle Stuhlverstopfungen viel häufiger sind und viel länger ertragen werden, als bei den Männern. Namentlich während der Schwangerschat kommt es leicht zur Anhänfung und Eindickung von Kotballen in der Kloake, und wenn man berücksichtigt, dass bei irgendwelchen Lageveränderungen des Uterus und Entzündungen seiner Adnexen die Defäkation von den Frauen wegen der dabei entstehenden Schmerzen lange Zeit aufgehalten wird, so dürfte hierin eine weit einfachere und von den Gynäkologen leicht zu bestätigende Erklärung für das nahezu ausschliessliche Vorkommen dieser chronischen Mastdarmgeschwüre beim weiblichen Geschlecht liegen, als sie in den recht unwahrscheinlichen Deutungen über widernatürliche Infektion bisher gegeben wird." Als die Grundlage seiner Beweisführung hat Nickel den Tierversuch von P. Grawitz[189] nachgeschlagen. Dieser Versuch bestand darauf, dass bei Kaninchen künstliche Nekrosen auf der Mastdarmschleimhaut erzeugt wurde, wobei sich ergeben hat, dass diese Nekrosen nicht nur durch derbe Wattetampons im unteren Mastdarmende, sondern auch in dem erweiterten oberhalb gelegenen Rektumabschnitt entstanden, wo nur weiche Kotmassen eine beträchtliche Ausweitung des Darmrohrs bewirkt hatten. Ferner erwähnte Nickel auch die von W. Scheunemann[140] verfasse Beschreibung ringförmiger Dickdarmgeschwüre, wobei sich darauf hingewiesen ist, dass Geschwüre dieser Art (Dekubitalnekrose) ihrem Heilungs- oder Narbenstadium ausserordentlich leicht für syphilitische Produkte gehalten werden können.

Schuchardt[106] hegt dagegen eine syphilitische Meinung. Er sagte: Indem man nun nach anderen Erklärungen für die Entstehung der „sogenannten syphilitischen Mastdarmgeschwüre" suchte, beschuldigte man allerlei traumatische und mechanische Vorgänge (Coitus praeternaturalis, Verletzungen durch Clysma, Kothstauung) und vor allem die gonorrhoische Infektion der Mastdarmschleimhaut als die Ursache der Geschwüre und Verengerungen. Was die drei erstgenannten Schädlichkeiten anbelangt, so ist es wenig wahrscheinlich, dass Verletzungen des Mastdarmes, selbst wenn allerlei septische Vorgänge dabei mit im Spiele sind, so umfangreiche, ausgesprochen bösartige und fortschreitende Gewebsveränderungen erzeugen sollten, wie wir sie ausser bei Syphilis sonst nur bei Tuberculose, Actinomkose und bösartigen Neubildungen entstehen sehen. Aus demselben Grunde ist es auch höchst gewagt, die Koprostase, welche ja wohl bisweilen oberflächliche

folliculäre Geschwürsbildungen im Darme zu erzeugen vermag, für jene tiefgreifenden und malignen Zerstörungen des Mastdarmes verantwortlich zu machen, zumal aus der klinischen Beobachtung mit Sicherheit hervorgeht, dass die Stauung der Kotmassen im Darme zwar die weitere Entwickelung des Geschwürsbildungen und Verengerungen ungünstig zu beeinflussen im Stande ist, aber für ihre erste Entstehung in keiner Weise massgebend ist. Nach Schuchardt soll die Rektumstenose noch nicht vorkommen im Anfangsstadium dieser geschwürigen Wirkung, und vielmehr in der Schleimhaut und dem submukösen Gewebe beschränkt sein, und anfangs soll der Durchfall vielmehr als die Kotstagnation erzeugt werden, und die Stauung soll meist erst nachher während des Krankheitsverlaufes auftreten; und ferner, wenn man auch den erkrankten Teil durch die Colotomie ausgenommen hätte in dem Fall, als die pathologische Wirkung im Rectum sich vollendet hat, soll gar keine Heilung des Krankheitsprozesses hervorgeruft werden, sondern soll vielmehr meist noch eine langsame Progression zu merken sein. Und sich auf die histologische und klinische Untersuchung stützend, behauptete Schuchardt weiter, dass die Ursache der Rektumstriktur meist eine syphilitische ist, und dass ein sicherer Beweis für die syphilitische oder nicht syphilische Natur der Krankheit nur durch eine Untersuchung des erkrankten Darmrohres in seiner ganzen Dicke erbracht werden kann, und zwar, da wir bei der Syphilis vorläufig auf die histologischen Kriterien allein angewiesen sind, durch den Nachweis des spezifischen Granulationsgewebes und der Gummata.

Rose setzte sich der Meinung Schuchardts wider, und bezeichnete die Striktur, bei welcher auf dem infiltrierten Grunde harte Erhabenheiten von der Grosse einer Haselnuss und ringförmige Striktur abwechselnd vorkommen, mit dem Namen Elephantiasis recti, weil sie mit der Elephantissis der äusseren Haut gleich ist. Ferner glaubte er, dass diese Krankheit nicht der Syphilis zugrunde liegt, sondern auf die lokale Reize beruht, und das Geschwür sekundär durch die Zirkulationsstörung, welche durch die Reize oder entzündlichen Veränderungen hervorgerufen worden ist, verursacht wird.

Seitdem Frisch[141] es betrachtet hat, dass beim Mastdarmtripper ein Geschwür erzeugt werden kann, ist es dahin gekommen, dass auch die Gonokokken als die Erreger der Rektumstriktur gelten; und es ist zweifellos, dass jedenfalls auch ohne merkliche Entstehung des Geschwürs die Mastdarmgonorrhoe eine Striktur wie in der Urethralschleimhaut erzeugen kann. In Bezug auf die Art und Weise wie die Gonokokken die Mastdarmschleimhaut anstecken, ist es relativ selten, dass sie infolge der Coitus praeternaturalis von Männern bis zu Frauen fortgetragen werden, und auf den meisten Fällen wird die Infektion in der Weise erzeugt, dass erstens die Ansteckung der Urogenitalorgane auftritt und dann das die Gonokokken tragende Sekret nach dem After zuströmt. Neuerdings studierte M. Katō[186] (Aus der I. chir. Klinik von der hiesigen Universitat) über die Mastdarmstenosen, und behauptete er, dass dieselben in der Mehrzahl der Fällen von Gonokokken hervorgerufen werden.

R. Pölchen[84] sammelte die 223 Fälle von Rektumstriktur, und studierte sie. Er verneinte die syphilitische Ansicht. Einige von seinen Fällen beruhen darauf, dass die Bartholinische Abscesse ins Rektum durchbrochen sind, so meinte er. Er beobachtete den Mastdarmscheidenfistel an den 46 unter diesen 223 Fällen, und bei den fünf von diesen 46 Fällen war sicher die Entzündung der Bartholinischen Drüsen vorhanden und ausserdem bei den 7 Fällen wäre es wahrscheinlich vorgekommen und daher erwähnte er: „Jetzt will ich betonen, dass ich einen Teil der strikturierenden Mastdarmverschwärungen zurückführe auf Adenitis und Periadenitis der Bartholinischen Drüsen, dass der Eiter, mit oder ohne Durchbruch ins Rektum, die Submucosa desselben infiziert und zur Verschwärung bringt."

Nach Pölchen, Nickel, Jadassohn, Bandler u. a. soll auch der Periproktalabscess, welcher durch verschiedene Ursachen entsteht, den gleichen Weg fortgehen und denselben Erfolg verursachen. Ferner sagte Pölchen, dass ein Dekubitalgeschwür ausser diesen Ursachen durch die Kotstauung auf der Rektalschleimhaut erzeugt wird und durch jenen infiziert, die Ulzeration und Stenose entstehen können.

Wie oben erwähnt, sind verschiedene Autoren etwas dazu geneigt, dass sie die andere Meinung herabwürdigen und die eigene übertreiben. Aber sich auf die praktischen, klinischen Erfahrungen stützend, dürfen diese alle als die Ursachen der Veränderung des Mastdarmes gelten. Und gewiss ist die Ansicht einer Schule grundlos, welche in dem Fall, dass das Geschwür und die Verdickung der äusseren Genitalien sich mit der Rektumstriktur kombiniert auftreten, die Veränderung der äusseren Genitalien als syphilitisch hält, weil die Rektumstriktur meist syphilitisch ist. Wenn das Ulcus rodens vulvae darauf beruht, dass die Veränderung des Lymph- u. Blutgefässsystems durch die vorige Infektion der Syphilis verursacht worden ist oder gleichzeitig die Rektumstriktur entstanden ist, soll es mit Recht mit dem Namen postsyphilitische oder parasyphilitische Erkrankung bezeichnet werden, wenn auch das Ulcus selbst nicht syphilitisch ist. Denn, diese drückt eine Krankheit aus, welche nicht syphilitisch ist, sondern auf dem Grund, der früher durch Syphilis vorbereitet oder verändert wurde, entstanden ist.

Oben habe ich hauptsächlich wie das Oedem und die Verdickung entstehen, erklärt, aber die in die Rede stehende Krankheit zeichnet sich dadurch aus, dass nebst jenen beiden noch ein schwer heilbares Geschwür vorhanden ist. Dann, wie entsteht dieses Geschwür?

Infolge der Zirkulationsstörung der betreffenden Lokalität ist die Widerstandskraft des in der oben genau geschilderten Weise entstandenen, elephantiastisch verdickten Gewebes sehr schwach geworden, gleichsam wie bei der Entstehung eines Unterschenkelgeschwürs, und daher, wenn sehr geringfügige Traumen und Reibungen wie Gehen, Begattung, Onanie usw. auf dieses Gewebe dauernd ausüben, werden die Hautabschürfung und das Geschwür verursacht; und die Exsudate aus

diesem und die durch die Reize vermehrte Leukorrhoe stagnieren immer mehr auf dem äusseren Schamteile; sich zersetzend beschmutzen sie die äusseren Genitalien und deshalb kann die Patientin die Juckreize nicht mehr ertragen und reibt ihren äusseren Schamteil unbewusst; und dadurch werden einerseits die Entstehung des Oedems und die Gewebswucherung immer mehr befördert, und andererseits durch die Ernährungsstörung dieses gewucherten Gewebes werden die Neubildung und Schwerheilbarkeit des Geschwürs gesteigert; und indem das Geschwür schwer heilbar ist und die aus diesem erzeugten entzündlichen Produkte durch Blut- und Lymphbahn schwer resorbiert werden können, wird die Verdickung des Gewebes hervorgeruft, und in solcher Weise wird hier sog. Circulus vitiosus gebildet.

Und dass in welcher Reihenfolge diese Krankheit entsteht, ist nicht immer darauf beschränkt, dass erstens die Gewebswucherung, dann das Geschwür verursacht wird. Wenn die Widerstandskraft des lokalen Gewebes durch irgendeine Zirkulationsstörung sich abgeschwächt hat, so werden die Hautabschürfungen und Gewebsdefekte durch sehr kleine alltägliche Traumen hervorgerufen, wenn kein Oedem auch entsteht. Und weil diese Verletzungen sich wegen der Ernährungsstörung nicht heilen, werden meistens das Oedem und die Hypertrophie durch die Reize derselben sekundär verursacht. Wie dem auch sei, ist das Geschwür die Hauptsache, und die Wucherung die Nebensache in dieser Erkrankung. In der Elephantiasis ist die Wucherung die Hauptsache, und das Geschwür fehlt häufig, und wenn es auch vorhanden ist, zeichnet es sich dadurch, dass es sehr unbedeutend ist.

Ferner unter den Umständen ist das Ulcus molle zuweilen als die Gelegenheitsursache zu betrachten. Dies ist schon von Jacobi, Pescione, Taylor, Dubreuilhe, Brau u. a. behauptet worden; wenn eine Frau den weichen Schanker bekommen hat, ist die Infiltration lange Zeit in dem Gewebe der betreffenden Lokalität auch nach der Heilung desselben zurückgeblieben, und daher macht sie es etwas rigid; und deshalb bei denjenigen, welche wegen ihren Gewerbes häufig Traumen bekommen, so z. B. bei den Prostituierten, befindet sich das Gewebe der infiltrierten Stelle fortwährend im

entzündlichen Reizzustand; und so durch die von neuem wiederholt zugefügten Traumen wird zuweilen die Oberhaut der betreffenden Lokalität verwischt und damit werden die Entzündung, Infiltration und Rigidität des Gewebes der betreffenden Stelle immer mehr befördert. Koch beschrieb folgendermassen: er betrachtete das Geschwür häufig auf demjenigen Teil der Commissura lab. post., auf welchem früher ein typischer weicher Schanker vorhanden war; dieses Geschwür ist sauber und hat die Spezifität verloren, und darum wurde die Neubildung der Oberhaut hervorgerufen, wenn es sauber gehalten wurde und von mechanischen Reizen verschont blieb. Auch ich habe einst einige Male solche Fälle beobachtet.

Schroeder legte grossen Wert auf die Lage der Vulva. Wenn die Vulva abnorm nach vorn liegt, wird die chronische Traumen bei der Kohabitation auf die hintere Kommissur zugefügt, und wenn hinten, so auf den benachbarten Teil der Urethra; und infolgedessen ist es zu erklären, warum das Geschwür dieser Krankheit mit Vorliebe auf der Fossa navicularis oder der Nachbarschaft der Urethra entsteht. Ob die Vulva abnorm vorn oder hinten liegt, ist im grossen und ganzen auch durch die Inspektion zu entscheiden, aber wenn man noch genauer wissen will, ist es besser, durch die Messung der Beckenneigung zu schliessen. Denn, dass die Beckenneigung ungewöhnlich klein ist, bedeutet, dass die Schamfuge gegen das Promontorium nach vorn oben verschoben ist, und umgekehrt, falls ungewöhnlich gross, ist sie nach hinten unten verschoben; und so, wenn die Beckenneigung klein ist, soll die Vulva, welche sich direkt unter der Symphyse befindet, vorn oben liegen, und falls sie gross ist, soll auch die Vulva mit der Symphyse hinten unten liegen. Ueber acht von meinen Fällen habe ich die Beckenneigung bei der aufrechten Stellung gemessen, und folgendes Ergebnis gewonnen:

Fall 1–∠40°, Fall 2–∠41°, Fall 3–∠30°, Fall 4–∠35°,
Fall 5–∠38°, Fall 6–∠25°, Fall 7–∠38°, Fall 13–∠50°.

Der Beckenneigungswinkel von den Japanerinnen, den unsere Vorläufer gemessen haben, ergibt sich folgendermassen:

nach Koganei u. Ōsawa	∠44,00°
nach Kinoshita	∠42,30°
nach Sakaki	∠36,16°
nach Nakashima	∠37,49°

Nach der Statistik über die 950 aufgenommenen Patientinnen von unseren tokologischen Klinik beträgt der Beckenneigungswinkel von Kyūshū-gegend bes. von Fukuoka-Präfektur ∠36,833° und er liegt zwischen den Resultaten von Sakaki und Nakashima. Wenn nun diese durchschnittliche Winkeln mit den Neigungswinkeln von den Patientinnen dieser Krankheit, die ich betrachtet habe, verglichen werden, gibt es keinen besonderen grossen Unterschied in grosser Majorität; und es ist bei dem sechste Fall, dass der Winkel beträchtlich klein ist, dann bei dem dritten Fall. Aber wenn auch die Anamnese über diese zwei Fälle genau untersucht wird, ist das Geschwür nicht von der hinteren Kommissur begonnen; und dies ist genug, um zu vermuten, dass die Lage der Vulva für die Entstehung dieser Krankheit nicht so wertvoll wie Schröder meinte, ist.

Wie oben genau erwähnt, gibt es sehr mannigfaltige Ursachen dieser Erkrankung, welche für den einzelnen Fall jeder für sich nicht gleichmässig sind. Aber kurz gefasst, kommen die Momente, welche die Blut- und Lymphzirkulation hindern, vor, und sie rufen die lokale Stauung der Gewebssaft und dann die Ernährungsstörung hervor, und dadurch schwächt die Widerstand der betreffenden Lokalität beträchtlich ab, und auch sogar durch sehr kleine Traumen, werden die Exkoriation und Exulzeration verursacht, und wegen schlechter Ernährung ist dieses Ulcus schwer heilbar und erzeugt lebhaft entzündliche Produkte. Und dieses Geschwür stellt eine Art von unspezifischem, chronischem Geschwür dar, welche weiter Oedem und Gewebsverdickungen hervorruft, und ist weder tuberkulös noch syphilitisch wie die Autoren von einer Schule es behaupten. Dass die in die Rede stehende Erkrankung eine sehr innige Beziehung mit der Syphilis hat, ist darauf zurückzuführen, dass die frühere Syphilis oft die Veränderungen des Blut- und Lymphsystems oder Geschwüre und narbige Strikturen des Mastdarmes verursachen und leicht die Ernährungsstörung der äusseren Genitalien hervorrufen.

VI. Über die Benennung.

Zuletzt werde ich über die Benennung dieser Krankheit ein wenig sprechen. Wie schon in der Einteilung erwähnt, gibt es zahlreiche andere Namen, aber die Namen, welche noch gegenwärtig am allgemeinsten gebraucht werden, sind Ulcus rodens der deutschen Schule, Esthiomène de la vulve der französischen Schule und Lupus vulvae, welches sich über diese beiden Länder erstreckt; und diese Bezeichnungen werden in England, Amerika, Frankreich, Deutschland, Oesterreich und überall in jedem Lande mannigfaltig gemischt gebraucht.

Diejenigen, die diese Krankheit unter den Namen Lupus vulvae, Lupus de la vulve beschrieben haben, sind Pozzi (1892), Fritsch (1910), Billroth-Lücke (1886), Fehling-Franz (1913), Duncan (1886), Häberlin (1890), Kelsey (1886), Mac Donald (1884), Taylor (1882), Rechenbach (1901), Chène (1905), Lewers (1889), Murray und Grace Peckham (1887, 1902), Hintze (1896), Viatte (1891) u. a.; und dieser Krankheitsname Lupus pflegt mit verschiedener Adjektiven zugefügt gebraucht zu werden, je nachdem das äusserliche Krankheitsbild dieser Erkrankung verschieden ist. Nämlich, wenn die Gewebswucherung hauptsächlich verursacht wird, heisst diese Krankheit Lupus hypertrophicus, und wenn die zerstörende Wirkung, nennt man sie Lupus exulcerans oder exendens; und wenn diese noch weiter unterschieden wird, wird es Lupus serpiginosus genannt, falls das Geschwür teils zwar mit der Narbenbildung sich heilt, aber teils progressiv kriecht; heisst es Lupus erythematodes, wenn das Geschwür sehr oberflächlich ist und nur die Rötung zeigt; nennt man es Lupus perforans, falls das Geschwür in das tiefe Gewebe eindringt und die Neigung, dieses zu perforieren, hat; und ferner, wenn diese verschiedenen Typen gleichzeitig auftreten und ein gemischter Typus gebildet wird, werden dementsprechend mannigfaltige Bezeichnungen gegeben, z. B. Lupus vulvae hypertrophicus et perforans.

Die Bezeichnung Lupus ist ein Krankheitsname, welcher vor der Entdeckung der Tuberkelbazillen (1882, R. Koch) allgemein missgebraucht wurde, aber es wurde nachher klar, dass es eine Krankheit der Haut und Schleimhaut, welche durch Tuberkelbazillen verursacht wird, darstellt. Noch jetzt hält eine Schule von Pozzi, Hofmeier, Fehling-Franz u. a. den Krankheitsnamen Lupus für anpassendsten, da dieses Geschwür keine zerstörende Wirkung wie Karzinom hat, und bis zum gewissen Grade grosee Aehnlichkeit mit dem Lupus facialis besitzt. Aber der echte Lupus vulvae zeichnet sich aus durch Knötchen, Infiltration, Schorf, hässliche Narbenbildung usw., greift sehr selten den weiblichen äusseren Schamteil; und Schroeder, Leloir u. a. sagen, sie haben es niemals betrachtet, und Jadassohn, Besinier, Lewin, Rille, Hebra, Jesionek u. a. ziehen das Vorhandensein desselben in Zweifel, und sogar der erfahrene Autor Küstner äusserte, er hatte nur ein Mal während mehr als 14 Jahre einen echten betrachtet (1879 in der Klinik Schultze's). Wenn man gegenwärtig die unter dem Namen Lupus vulvae veröffentlichten Fälle aus der Beschreibung und Abbildung vermutete, lassen sich nicht wenige von ihnen in tuberkulöse, syphilitische, karzinomatöse oder einfache Geschwüre einteilen.

Unter den mit diesem Krankheitsnamen beschriebenen Fällen sind die von Haeberlin, Hintze, Lewers, Murray und Grace Peckham ohne Zweifel Ulcus rodens vulvae von meinem Sinne, und bezüglich der Viatte'schen zwei Fälle ist es klar, dass der eine derselben dem Ulcus rodens gehöhrt und der andere die Vulvatuberkulose darstellt.

Die Ursache von Ulcus rodens vulvae ist wie oben genau erwähnt, keineswegs einzig; und zwar bei dem Fall, der mit dieser Erkrandung grosse Aehnlichkeit hat, wie der Fall Rieck's, wurden bisweilen Tuberkelbazillen nachgewiesen, aber, wie oben erwähnt, ist

diese Krankheit eine unspezifische, chronische Entzündung; und deshalb halte ich es für sehr ungerecht, die Bezeichnung Lupus wie früher für diese Erkrankung zu brauchen in einer Zeit wie Gegenwart, da es klar geworden ist, dass der Lupus eine tuberkulöse Erkrankung der Haut und Schleimhaut ist.

Die Bezeichnung Esthiomène rührt von ἐσθίω (=verzehren), ἐσθιόμενος (=fressend), ἐσθίειν (=nagen) her, und seit dem französischen Autor Huguier (1848) wird sie bis zur Gegenwart häufig gebraucht, und ich glaube sie ein geeigneter Krankheitsname. Diejenige, welche diese Krankheit unter diesem Namen beschrieben haben, sind Brau (1894-1895), Cayla (1881), Calderone (1900), Coen (1900), Dubreuilh u. Brau (1901), Dienst (1903), Fiquet (1876), Günter (1904), Levi u. Ficco (1900), Mazaraki (1894), Martin et Nicolle (1895), Peckhans-Amrey (1900), Pichevin (1905), Szász (1903), Verchère (1898) u. a.

Zuletzt werde ich über den Namen Ulcus rodens vulvae sprechen. Diese Krankheit ist schliesslich ein schwer heilbares, chronisches Geschwür in den weiblichen äusseren Genitalien, welches infolge der Störung des Abflusses von Gewebssaft und der anhaltenden Traumen entsteht, und die Entstehungsweise und Beschaffenheit des Geschwürs haben grosse Aehnlichkeit mit Ulcus cruris, welches zuweilen an den unteren Extremitäten entsteht; daher denke ich es gut, ohne allerlei einseitige Ansichten die Bezeichnung Ulcus vulvae für diese Krankheit zu brauchen, oder Adjektiva wie simplex, non specificum, chronicum, elephantiasticum usw. dazu zuzufügen wie F. Koch es behauptete. Aber was weiter am besten ist, besteht darin, sie nach Virchow, Veit u. a. Ulcus rodens zu nennen, weil dieses Geschwür eine starke zerfressende Wirkung besitzt und sich verschiedenen Therapien sehr hartnäckig widersetzt, glaube ich. Die Dermatologen, Chirurgen, Pathologen u. a. verstehen bisher unter dem Namen Ulcus rodens eine Art vom Plattenepithelkrebs, welcher äusserlich wie ein gewöhnliches Geschwür aussieht, indem er die Oberfläche der Haut angreift und die Gewebsdestruktion trotz der Langsamkeit der Gewebsneubildung sehr schnell ist. Aber das Ulcus rodens vulvae, das ich genannt habe, ist keineswegs karzinomatös, und daher wünsche ich, dass es miteinander nicht verwechselt würde. Diejenigen, welche in den bis zur Gegenwart veröffentlichten Abhandlungen den Namen Ulcus rodens vulvae gebraucht haben, sind Veit (1898), R. Freund (1901), Rieck (1899), Schmidlechner (1904), Jones (1907), Frankl (1914) u. a.

Kurz gefasst, behaupte ich, dass die Bezeichnung Lupus für diese Krankheit gänzlich abzuschaffen und der Name Ulcus rodens vulvae oder Esthiomène de la vulve aufzunehmen ist.

VII. Schluss.

1. Die Krankheit Ulcus rodens vulvae in der Gynäkologie ist eine Erkrankung, welche von dem Ulcus rodens in der Dermatologie, Chirurgie u. a. gänzlich verschiedenartig ist, und keineswegs ist sie karzinomatös.

2. Diese Erkrankung ist ein schwer heilbares Geschwür an den weiblichen äusseren Genitalien, welches durch die Verdickung der Haut begleitet wird und welches häufig die oberflächliche Destruktion des Gewebes verursacht, aber bisweilen in die Tiefe eingreifen und den Fistelgang bilden kann.

3. Diese Krankheit wurde bisher häufig von den gynäkologischen und dermatologischen Fachmännern mit der Syphilis oder Tuberkulose der Vulva verwechselt und als syphilitisch oder tuberkulös betrachtet, doch stellt sie keine solche spezifische Entzündung dar.

4. Dieses Erkrankung entsteht hauptsächlich, wenn wiederholte, chronische Traumen auf dem Gewebe zugefügt werden, bei dem die Stagnation der Gewebssaft und die Ernährungsstöhrung durch die Zirkulationsstörung (z. B. Degeneration oder Exstirpation der Leistendrüsen, Endoarteritis oder -phlebits, Rektumstriktur, Induration des Beckenbindegewebes, Bartholinitis u.a.) hervorgerufen worden sind.

5. Diese Krankheit ist keine syphilitische Erkrankung, doch kann sie nicht immer keine Beziehung mit der Syphilis haben. Denn die Syphilis verursacht die Gefässentzündung, die Veränderung der Lymphdrüse, die Rektumstenose usw. und veranlasst die lokale Zirkulationsstörung. Mit anderen Worten bildet die Syphilis in einigen Fällen ihren Grund und gibt ihre Anlage.

6. Die Syphilis oder Tuberkulose von weiblichen äusseren Genitalien verursacht zuweilen ausser des Geschwürs die Verdickung und zeigt die makroskopischen Krankheitszeichen, welche mit dieser Erkrankung grosse Aehnlichkeit haben, und darum erfordert es genügende Aufmerksamkeit, und oft histologische, bakteriologische, serologische, biologische und anderartige Untersuchungen, um diagnostisch unterscheiden.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, zum Schluss meinem Herrn Lehrer, Prof. Dr. T. Imabuchi für die Anregung und Durchsicht dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Arndt, Tumorartige Tuberkulose der Vulva. Ges. d. Charité-Aerzte in Berlin. Dez. 1907. Ref. Deutsche medizinische Wochenschrift. Nr. 6. p. 258. 1908.
2. Aschoff, Pathologische Anatomie. 3. Auflage. 1913.
3. Bamberg, Über Elephantiasis vulvae chronica ulcerosa (syphilitica). Arch. f. Gyn. 1902. Bd. 67. H. 3. p. 591.
4. Bandler, Zur Kenntnis der elephantiastischen und ulcerativen Veränderungen des äusseren Genitales und Rectums bei Prostituierten. Archiv f. Dermat. und Syphilis. Bd. 48. p. 337. 1899.
5. Benicke, Kleine Geschwulst an der rechten kleinen Schamlippe. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 24. p. 325. Zentralbl. f. Gyn. 1892. p. 529.
6. Billroth-Lücke, Handbuch der Frauenkrankheiten. 2. Aufl. 1885.
7. Bochenski, Elephantiasis vulvae. Ref. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 9. p. 307. 1909. Ges. f. Geb. f. Geb. u. Gyn. in Lemberg. Feb. 1909.
8. Bürger, Ein Fall von Elephantiasis vulvae. Ref. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 2. p. 48. 1905.
9. Chiari, H., Über den Befund ausgedehnter tuberkulöser Ulzeration in der Vulva und Vagina. Arch. f. Dermat. und Syphilis. Bd. 18. p. 341.
10. Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. I. p. 489. 2. Aufl. 1882.
11. Courbelérau, Les tuberculoses de le vulve. Diss. Toulouse. 1906. Ref. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 52. p. 1677. 1908.
12. Czapin, Nichtvenerische Geschwüre an der Geschlechtsteilen bei Frauen. Russ. Zeitschr. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. April 1908. Ref. Münch. med. Wochenschrift. Nr. 47. p. 2458. 1908.
13. Daniel, C., Die elephantiastische Tuberkulose der Vulva (primäre tuberkulöse Elephantiasis). Monatsschr. f. Geb. und Gyn. Bd. 37. H. 1. p. 65. 1913. Ref. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 7. p. 245. 1913.
14. Dechamps, Nicht syphilitische Ulzerationen der Vulva und Vagina. Archiv de tocolog. 1885. Januar, Februar, März. Ref. Centralbl. f. Gyn. 1886. p. 15.
15. Dienst, Über Esthiomène. Gyn. Gesellsch. zu Breslau, 1903. Nov. Monatsschrift f. Gyn. u. Gyn. Bd. 19. p. 112.
16. Drews, Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei ausgedehnter halbseitiger Teleangiektasie und Varizenbildung mit lymphangiektatischer Elephantiasis. Berlin. klin. Wochenschrift Nr. 17. p. 779. 1913.
17. Driessen, Tuberkulöses Ulcus auf dem Labium minus. Niederländ. gyn. Ges. Febr. Ref. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 20. 1910.
18. Emanuel, Beitrag zur Lehre von der Uterustuberkulose. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 29. p. 135.
19. Fabricius, Ulcus gangraenosum serpiginosum. Demonst. Gebh. gyn. Gesellsch. in Wien. 29 I 1907. Gyn. Rundschau. H. 11. Zentralbl. f. Gyn. 1907 Nr. 22. p. 638.
20. Fehling, Lehrbuch der Frauenkrankheiten. 4. Aufl. 1913.
21. Flatau, Faustgrosses Labium majus; Chronisches Ödem; Venenstein. Nürnberg. med. Ges. Mai. Ref. Münchn. med. Wochenschr. Nr. 42. p. 2212. 1910.
22. Farner, Ein Beitrag zur Kasuistik der Elephantiasis. Zentralbl. f. Gyn. 1895 p. 448.
23. Fourque-Massabuau, L'éléphantiasis tuberculeux á propos d' un Cas d' éléphantiasis tuberculenx de la vulve. Revue de chir. Bd. 39. Nr. 6 1909. Ref. Presse méd. Nr. 58. 1909. Münchn. med. Wochenschr. Nr. 42. p. 2180. 1909.

24. Frankl, O., Ulcus vulvae. Liepmann's Kurzgefasstes Handbuch der gesamten Frauenheilkunde. Bd. 2. 1914.
25. Fränkel, Induration of the vulva. Gyn. Ges. zu Breslau, Nov. 1906. Ref. Monatsschr. f. Gebh. u. Gyn. Bd. 25. p. 271.
26. Fränkel, E., Zur Lehre von der acquirirten Mastdarmsyphilis. Virchow's Archiv für pathologische Anatomie. Bd. 155. p. 507.
27. Freund, R., Beiträge zum Ulcus rodens vulvae. Beiträge zur Geb. u. Gyn. Bd. 5. Heft 2. p. 243. 1901.
28. Fritsch, Die Krankheiten der Frauen. 12. Aufl. 1910.
29. Frommel, Jahresbericht für Geb. u. Gyn. 1889-1915.
30. Gebhard, Pathologische Anatomie der weiblichen Sexualorgane. 1899. p. 580.
31. Goth, Ein Fall von Gangraena phlegmonosa vulvae bei einer Schwangeren. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 18. p. 145. 1906.
32. Günter, Report of three cases of esthiomene. American Journal of obst. March. 1904. p. 373.
33. Guibal, Sarkom (Esthiomène) der Vulva. Bull. et mèm. de soc. anat. Dez. 1907. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1909. Nr. 16.
34. Haeberlin, Fall von Lupus vulvae hypertrophicus et perforans. Arch. f. Gyn. Bd. 37. p. 16.
35. Hamburger, Demonstration eines Falls von primärer Tuberkulose der Vulva. Wien. med. Wochensghr. Nr. 6 p. 286. 1906.
36. Hauck, Elephantiasis nostras. Ärtl.-Verein zu Erlangen. 1908. Ref. Münchn. med. Wochenschr. Nr. 3. p. 141. 1908.
37. Heil, Elephantisis vulvae. Verh. d. deutsch. Gesellsch. f. Gyn. X. 1904. S. 619. Ref. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 18. p. 150. 1903.
38. Heinsius, Chronisches Geschwürsbildung an Vulva und Urethra (Tuberkulose). Ges. f. Gebh. u. Gyn. in Berlin. Juli 1907. Zentralbl. f. Gyn. 1908. Nr. 1. p. 18. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 61. p. 391.
39. Hellendall, Über blumenkohlähnliche Tumoren der Vulva. Hegar's Beitr. z. Geb. u. Gyn. Bd. 8. Heft 2. p. 208.
40. Hinze, Vorstellung eines Falls von Lupus vulvae. Zentralbl. f. Gyn. 1896. p. 1194.
41. Hofmeier, Handbuch der Frauenkrankheiten. 15. Aufl. 1913.
42. Jacobi, Atlas der Hautkrankheiten. 3. Aufl. 1913.
43. Jacobi, Über sogenannte gonorrhoische Vulvitis und über chronische Ulcerationen an den Genitalien Prostituierter. Archiv für Dermat. u. Syphilis. Supplement 21. 1889. p. 193.
44. Jadassohn, Über die Pityriasis rubra (Hebra) etc. Arch. f. Dermat. u. Syphilis. 1892. Bd. 24. p. 85.
45. Jäger, Elephantiasis vulvae. Diss. München. 1909. Ref. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 18. p. 619. 1910.
46. Jarisch, Ulcus chronicum elephantiasicum, Gumma urethrae et vulvae, Esthiomène, Lupus vulvae hypertrophicus et perforans, Ulcus chronicum vulvae, Elephantiasis ulceross vulvae. Notnagel's Specielle Pathologie und Therapie. XXIV Bd. 1, Die Hautkrankheiten. 2. Aufl. p. 807. 1908.
47. Jaschke, Ulcus rodens vulvae (Esthiomène). Menge-Opitz's Handbuch der Frauenheilkunde. 1913. p. 516.
48. Jesionek, Über die tuberkulöse Erkrankung der Haut und Schleimhaut im Bereiche

der äusseren weiblichen Genitalien und die Beziehung der Tuberkulose zu Elephantiasis vulvae. Beitr. zu Klin. d. Tuberkulose. Würzburg. 1903. Bd. 2, H. 1. Ref. Münchn. med. Wochenschrift. Nr. 20. 1904. p. 885.

49. Jones, A case of tuberculosis of the uterus with special involvement of the pelvic peritoneum. Amer. Journ of Obst. 1886. p. 265.

50. Joseph, M., Geschlechtskrankheiten. 5. Auflage. 1907.

51. Jeseph, M., Hautkrankheiten. 6. Auflage. 1908.

52. Kaufmann, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 4. Aufl. 1907.

53. Koch, F., Über das „Ulcus vulvae" (chronicum, eleplantiasticum etc.). Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 34. 1896. p. 205.

54. Köttschau, Patientin mit Elephantiasis vulvae. Zentralbl. für Gyn. 1892. p. 426.

55. Krömer, Tuberculose der Vulva und Harnröhre. 15. Versamml. d. deu sch. Ges. f. Gyn. Ref. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 26. 1913. Münchn. med. Wochenschr. Nr. 26. p. 1456. 1913. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 25. p. 922. 1913.

56. Derselbe, Fall von Esthiomène. Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin. Jan. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 66 p. 604. 1910. Ref. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 34. p. 1134. 1910.

57. Derselbe, Uber einige seltene Formen der Genitaltuberkulose des Weibes. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 26. Heft 5. p. 669. 1907. Ref. Prag med. Wochenschr. Nr. 29. 1908.

58. Küstner, Lehrbuch der Gynäkologie. 4. Aufl. 1910.

59. Küttner, Zur Tuberkulose der äusseren weiblichen Genitalien. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 17. p. 533.

60. Ladinski, Elephantiasis of labium majus; fibroma of labium majus. American Journal of Obst. Vol. 45. p. 70. Jan. 1902.

61. Lagane, Ulzeröse Tuberkulose der Vulva und des Hymens gefolgt von einer Tuberkulose der Niere und Blase bei einem jungen Mädchen. Bull et mem. de la soc. anat. de Paris Juin. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1911. Nr. 8. p. 333.

62. Landau, Zur Casuistik der chronischen Ulzeration an der Vulva. Arch. f. Gyn. Bd. 33. p. 115.

63. Lanwers, Fall von ungewöhnlich stark entwickelter Elephantiasis vulvae. Belg. Ges. f. Geb. und Gyn. Cf. Zentralbl. f. Gyn. 1900. p. 118.

64. Lehmann, Elephantiasis vulvae. Berl. Ges. f. Geb. u. Gyn. 1905. 17. April. Ref. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 24. 1905. p. 750. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 56. p. 206.

65. Leser, Allgemeine Chirurgie. 1906.

66. Leser, Spezielle Chirurgie. 7. Aufl. 1906.

67. Lesser, Lehrbuch der Haut-und Geschlechtskrankheiten. 13. Aufl. 1914.

68. Lewers, A case of lupus of the vulva. American Journal of Obst. Vol. 23. p. 104. 1890.

69. Lippschütz, „Ulcus vulvae acutum." Demonst. k. k. Ges. d. Ärzte zu Wien. 2. Mai. Ref. Münchn. med. Wochenschr. Nr. 20. p. 1120. 1913.

70. Logothetopulos, Über die Tuberkulose der Vulva. Arch. f. Gyn. Bd. 79. H. 2. p. 316.

71. Martin, A., Pathologie und Therapie der Frauenkrankheiten. 4. Aufl. 1907.

72. Matzenauer, Ulcus chronicum elephantiasticum. Wiener klinische Wochenschrift. Nr. 4. 1904.

73. Mériel, Deux cas de tuberculose de la vulvae (Forme hypertrophique et forme ulcereux.). Annal de gynec. Zweite Serie. Tome 4. p. 736. Dec. 1909. Zwei Fälle von Tuberkulose der Vulva (Hypertrophische Form und ulceröse Form.). Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1910. Nr. 5. p. 166.

74. Mayer, P., Die Syphilis der inneren Genitalien des Weibes. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 4. p. 169. 1913.

75. Meyer-Rüegg, Kompendium der Frauenkrankheiten. 2. Aufl. 1911.

76. Murray, Grace Peckham, A contribution to the study of ulcerative lesion of the vulva commonly called lupus or esthiomene. Amer. Journ. of Obst. Aug. 1887. p. 785.

77. Murray, Grace Peckham, Second contribution to the study of ulcerative lesions of the vulva, commonly called lupus or esthiomene, with a bacteriological and pathological report by Louise Condes. Amer. Journ. of Obst. June 1902. p. 753.

78. Neuberger, Über Analgonorrhoe. Arch. f. Derm. u. Syph. 1894. Bd. 29. p. 255.

79. Neumann, Syphilis. Notnagel's Spezielle Pathologie und Therapie. Bd. 23. 2. Aufl. 1899.

80. Nickel, P., Über die sogenannte syphilitische Mastdarmgeschwüre. Virchow's Archiv. Bd. 127. p. 279. 1892.

81. Oberndorfer, Über Veränderungen der Vaginalschleimhaut von an chronischer Gonorrhoe leidenden Prostituirten. Archiv für Dermat. und Syphilis. 1888. Heft 1. p. 39.

83. Olshausen, Präparat von Elephantiasis vulvae et clitoridis. Zeitschr. für Geb. u. Gyn. Bd. 19. p. 316. Zentralbl. f. Gyn. 1890. p. 205.

84. Poelchen, R., Über die Ätiologie der stricturierenden Mastdarmgeschwüre. Virchow's Arch. Bd. 127. p. 189.

85. Poeverlein, Ein Fall von Tuberkulose der Vulva. Beitr. zu Geb. u. Gyn. Bd. 8. H. 1. p. 123. 1904.

86. Pozzi, Esthiomène de la vulve. Traité de Gyécologie. 1897. p. 1130.

87. Prochownik, Über einen Fall von elephantiasisähnlicher Geschwulst der Vulva mit Lymphangiom und Lymphorrhoë. Biologische Abteilung d. ärztl. Vereins Hamburg, Feb. 1904. Ref. Münchn med. Wochenschr. Nr. 14. 1904. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 19. H. 5. p. 781.

88. Proskuriakowa, Zur Kasuistik der chron. Erkrankungen der der äusseren Geschlechtsteile. Festschrift f. v. Ott. Journ. Akuscherstwa. 22. Ref. Gyn. Rundschau. 1907. H. 22. p. 879.

89. Quervain, Spezielle chirurgische Diagnostik. 2. Aufl. 1909.

90. Rennert, Ein Fall von Elephantiasis vulvae. Zentralbl. f. Gyn. 1882. p. 689.

91. Reynolds, A case of elephantiasis of vulva. Amer. Journ. of Obst. Augast. 1902. p. 217.

92. Ribbert, Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. 4. Aufl. 1911.

93. Rieck, Ein Fall von primärer Tuberkulose der Vulva einer Erwachsenen und ihre Beziehungen zum Ulcus rodens vulvae (Veit). Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 9. 1899. p. 842.

94. Riedel, Dauerndes Oedem und Elephantiasis nach Lymphdrüsenexstirpation. Langenbeck's Archiv f. klin. Chir. Bd. 47. p. 216.

95. Rieder, R., Beiträge zur Histologie und patholog. Anatomie der Lymphgefässe und Venen. Centralbl. f. allg. Pathologie und patholog. Anatomie. Bd. 9. 1898. p. 1.

96. Runge, M., Lehrbuch der Gynäkologie. Fortgeführt von B. Krönig und O. Pankow. 5. Aufl. 1915.

97. Schenk, Tuberkulose der äusseren Genitalien. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 17. p. 526.

98. Scherberer, G., Weitere Mitteilungen zur Klinik und Ätiologie der pseudotuber-

kulösen Geschwüre am weiblichen Genitale. Wiener klin. Wochenschrift. Nr. 26. 1913. Ref. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 37. 1913. p. 1376.

99. Schramm, Ulcus rodens. Sänger u. Herff's Encyklopädie der Geburtshilfe und Gynäkologie. 1900. p. 475.

100. Schmaus-Herxeimer, Grundriss der pathologischen Anatomie. 10. Aufl. 1912.

101. Schmidlechner, Ulcus vulvae rodens Virchow's. Arch. f. Gyn. Bd. 74. Heft 1. 1905. p. 200.

102. Schmorl, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. 5. Aufl. 1909.

103. Schramm, Elephantiasis praeputii clitoridis et nympharum. Zentralbl. f. Gyn. 1888. Nr. 7. p. 97.

104. Schroeder, K., Über chronische Ulceration an der vorderen und hinteren Commissur der Vulva. Charité-Annalen. 1877. Bd. 4. p. 347. Ref. Centralbl. f. Gyn. 1879. p. 157.

105. Schroeder, K., Beiträge zur operativen Gynäkologie. Bd. 3. p. 419.

106. Schuchardt, K., Ein Beitrag zur Kenntnis der syphilitischen Mastdarmgeschwüre. Virchow's Archiv. Bd. 154. 1898. p. 46.

107. Seitz, Über Elephantiasis vulvae. Gyn. Gesellsch. zu München. April. Ref. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 18. H. 5. 1913. p. 793.

108. Siedentopf, Elephantiasis tuberculose vulvae permagna. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 25. p. 946. 1907. Ref. Gyn. Rundschau. H. 24. 1908. p. 853.

109. Derselbe, Elephantiasis vulvae. Demonstr. med. Gesellsch. zu Marburg. Ref. Münch. med. Wochenschr. Nr. 19. 1905. p. 933.

110. Stolper, Die Tuberkulose der weiblichen Geschlechtsorgane. Sammelreferat. Gyn. Rundschau. Heft 4. u. 19.

111. Szász, Über Esthiomène. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 17. Ergänzungsheft. p. 994.

112. Taliertio, Primäre Tuberkulose der weiblichen Genitaltraktus. Arch. d. ostetricia e ginecologia. Bd. 3. Ref. Rentralbl. f. Gyn. Nr. 36. p. 1337. 1913.

113. Taylor, Deformities of the vulva from early and late indurating edema. The Journ. of the Amer. Assoc. 1907. Nr. 2. Ref. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 33. 1907. p. 1348.

114. Derselbe, Chronic inflammation, infiltration and ulceration of the external genitals of woman, with consideration of the question esthiomène or lupus of these parts. The New-York med. journ. 4/1. 1890. p. 668. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1890. p. 668.

115. Thorn, Elephantiasis vulvae tuberculosa. Med. Ges. zu Magdeburg. 13. Feb. Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1913. Nr. 21. p. 1177.

116. Tillmanns, Lehrbuch der speziellen Chirurgie. 8. Aufl. 1904.

117. Veit, Ulcus rodens vulvae. Handbuch der Gynäkolcgie. 2. Aufl. 1910. 4. Bd. 2. Hälfte. p. 647.

118. Viatte, Klinische und histologische Untersuchung über Lupus vulvae. Archiv f. Gyn. Bd. 40. p. 474.

119. Virchow, Geschwülste. 1863. Elephantiastische Formen.—Bd. 1. p. 295 ff; Ulcera rodentia (Estiomenos).—Bd. 1. p. 316; Syphilis d. Speiseröhre und des Mastdarmes.—Bd. 2. p. 415.

120. Waelsch, Über die Beziehungen zwischen Rectumstrictur und Elephantiasis vulvae. Arch. f. Derm. u. Syph. 1902. Bd. 59. H. 3. p. 359.

121. Wayneroff-Winarow, E., Über Tuberkulose der Vulva. Diss. München. 1912. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1913. Nr. 51. p. 1861.
122. Weinlechner, Grosse Zerstörung des äusseren Genitale in Folge von tuberkulösen Geschwüren auf syphilitischer Grundlage. Sitzungsber. der Wien. geb.-gyn. Ges. 1889. Zentralbl. f. Gyn. 1889, p. 586.
123. Winckel, F. v., Pathologie der weiblichen Sexualorgane. Leipzig. 1881. p. 268.
124. Winter, Gynäkologische Diagnostik. 3. Aufl. 1907.
125. Wolff, B., Tuberkulöse Ulcus einer Schamlippe. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 19. p. 780.
126. Zweigbaum, Ein Fall von tuberkulöse Ulzeration der Vulva, Vagina und der Portio vaginalis. Berlin. klin. Wochenschr. 1888. Nr. 22. p. 443.
127. Ziegler, Lehrbuch der pathol. Anat. 11. Aufl. 1905.
128. Nishioka, M., Nihon-Fujinka-Gakkai-Zasshi. Bd. 9. Heft 2. 1914.
129. Kusuda, S., Nihon-Fujinka-Gakkai-Zasshi. Bd. 8. Heft 2. 1913.
130. Sekiba, D., Kinki-Fujinka-Gakkai-Kaiho. Bd. 2. 1916.
131. Asahi, K., Diagnostik und Therapie der venerischen Krankheiten.
132. Matsushita, Chosa, Takenouchi, Yoshimura, Fuha, Nisshin-Igaku. Bd. 3. Heft 5. 1913. Bd. 3. Heft 6. 1913.
133. Mochizuki, Inoue, 18. Kyūshū-Okinawa-Igakkaishi. 1913.
134. Derselbe, Igaku-Chūō-Zasshi. Bd. 126.
135. Tokunaga, K., Rinshō-Igaku. Bd. 4. Heft 4. 1916.
136. Katō, M., Nisshin-Igaku. Bd. 7. Heft 9. 1918.
137. Magendie, s. Recklinghausen, Handbuch der allg. Pathol. des Kreislanfes und der Ernährung. 1883. p. 93.
138. Esmarch und Kuhlenkampf, Die elephantiastische Formen. 1885.
139. Grawitz, P.. Statistischer und experimentell pathologischer Beitrag zur Peritonitis. Chrité-Ann. Bd. 11.
140. Scheunemann, W., Diss. 1890.
141. Frisch, Uber Gonorrhoea rectalis. Verh. der Würzburger phys.-med. Ges. N. F. Bd. 25.
142. Ponfick, Virchow's Arch. Bd. 127. p. 282.
143. Schade, W., Ueber ulcus vulvae chronicum (tuberculosum). Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 51. 1920. H3. p. 190.
144. Heinsius, Fritz, Beiträge zur Lehre vom Ulcus chronicum vulvae. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 82. 1919. H. 1. S. 96.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I-IV.

Tafel I.

Figur 1. Siehe den Absatz der lokalen Befunden von T. Y. in dem ersten Fall! Die ödematöse Anschwellungen von Schamlippen und Praeputium clitoridis sichtbar.

Figur 2. Siehe denselben Absatz! Die Schamlppen geklafft, und man sieht die Geschwüre auf der Innenfläche der kleinen Schamlippen und dem Vorhof.

Figur 3. Siehe den Absatz der lokalen Befunde von N. Ya. im dritten Fall! Die merkliche elephantiastische Verdickung von Schamlippen und Clitoris, Perforationen an verschiedenen Orten und die Bildung der Gewebsbrücken. Kleine Perforationen sind durch die Einführung einer Schnur deutlich dargestellt.

Figur 4. Siehe den Absatz der lokalen Befunde von T. A. im vierten Fall! Die ödematöse Anschwellung beiderseitigen Schamlippen; und die Geschwüre auf der Innenfläche der rechten kleinen Schamlippe und auf den Vorhof.

Tafel II.

Figur 5. Mikroskopisches Bild des ersten Falles. Die Oberhaut ohne Veränderungen, Bindegewebe faserreich, kernarm; und in diesem liegen die mit Blutzellen ausgefüllten Blugefässe zerstreut; und perivaskulär und zwischen den Bindegeweben befinden sich rundliche, linienförmige oder unregelmässig gestaltete Haufen der kleinen Rundzellen. Keine Riesenzellen, nekrotische Herde usw.

Figur 6. Siehe den Absatz der lokalen Befunde von N. Y. im zweiten Fall! Die ödematöse Anschwellung der rechten grossen Schamlippe und die ödematöse Induration der äusseren Hämorrhoiden. Aber dieses Bild wurde in der Weise hergestellt, dass erstens eine Moulage hergestellt und dann diese photographiert wurde, und deshalb ist das Geschwür in der Fossa navicularis undeutlich.

Figur 7. Siehe den Absatz der lokalen Befunde von W. N. im fünften Fall! Die ödematöse Verdickung der linken grossen Schamlippe, die polypöse Anschwellung und Induration der äusseren Hämorrhoiden. Die ekzematöse Rötung der äusseren Genitalien und der Innenfläche der Oberschenkel.

Figur 8. Siehe denselben Absatz! Die Verdickung; Perforation und Bildung der Gewebsbrücken von der kleinen Schamlippe. Die Perforation in der Fossa navicularis und die Verdickung der äusseren Hämorrhoiden.

Tafel III.

Figur 9. Siehe den Absatz von den lokalen Befunden von K. K. im sechsten Fall! Das Geschwür auf dem Vorhofe, besonders die Ulzeration von der Nähe der Harnröhrenmündung. Die beiden kleinen Schamlippen infolge der operativen Abtragung grösstenteils verschwunden, aber an der zurückgebliebenen Kitzlervorhaut ist eine ödematöse Verdickung bemerkbar.

Figur 10. Seiehe den Absatz der lokalen Befunde von T. H. im siebenten Fall! Die unregelmässige Gewebswucherung in der äusseren Genitalien. Das Geschwür in dem Vorhof, die Verdickung und Induration der äusseren Hämrrhoiden, und die Fistelgänge von den beiden Seiten des Afters.

Figur 11. Siehe den Absatz der lokalen Befunde von T. W. im neunten Fall! Eine deutliche ödematöse Anschwellung von Praeputium et Frenulum clitoridis.

Figur 12. Siehe denselben Absatz! Die breite Geschwürsbildung im Vorhof und auf der Innenfläche der kleinen Schamlippe ist durch die Klaffung der Schamlippen dargestellt. Die Perforation der kleinen Schamlippe durch Einführung einer Schnur gezeigt.

Tafel IV.

Figur 13. Siehe den Absatz der pathologisch-histologischen Befunde von N. Ya. im dritten Fall! Derjeniger Teil des Geschwürs, welcher zur Heilung geht; teils mit einer sehr dünnen papillenfreien Oberhaut überzogen, teils ist die Granulationsfläche entblösst. In der Basis des Geschwürs sind die Infiltration der Kleinrundzellen und die Neubildung der zahlreichen Blutgefässe zu betrachten.

Figur 14. Siehe 1. von dem Abschnitt der pathologisch histologischen Befunde von T. A. im vierten Fall! Plasmazellen sichtbar.

Figur 15. Siehe 2. desselben Abschnittes! Die Oberhaut ohne Besonderheiten; und in dem subkutanen Bindegewebe sieht man drei Riesenzellen fast in einer Reihe zwischen den Kleinrundzellenhaufen liegen.

Figur 16. Die Riesenzellen vom vierten Fall sind vergrössert bezeichnet.

Fig. 1.

Fig. 3.

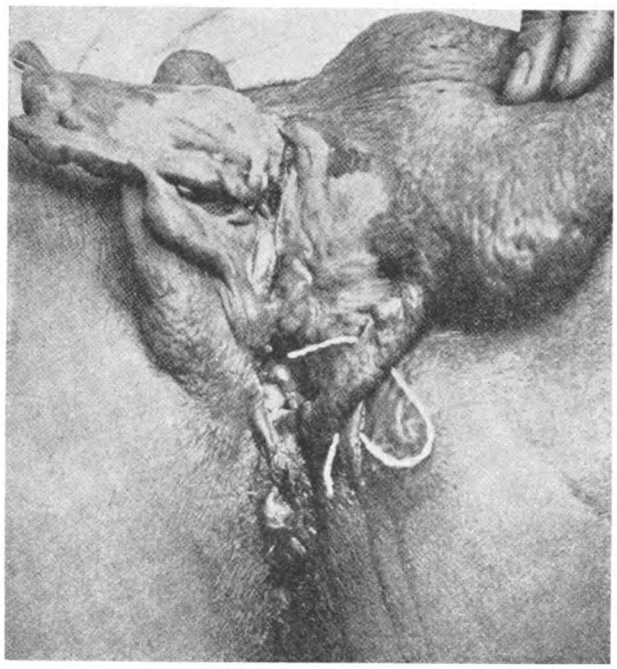


Fig. 2

Fig. 4.

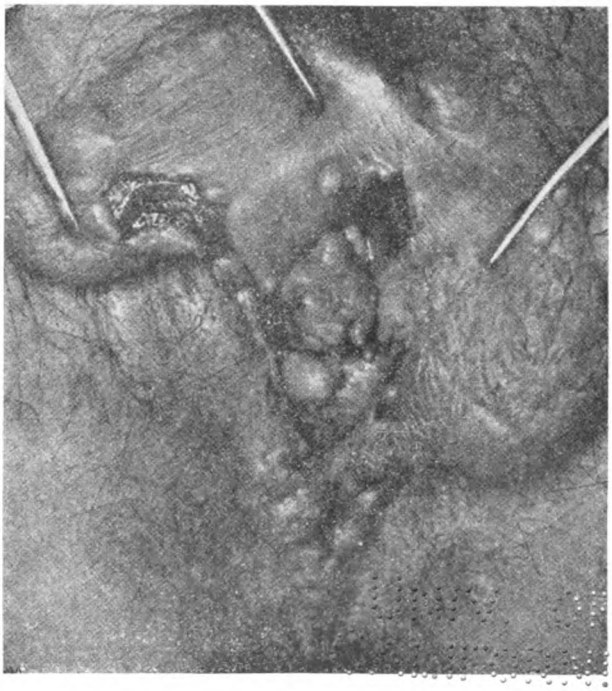


Fig. 5.

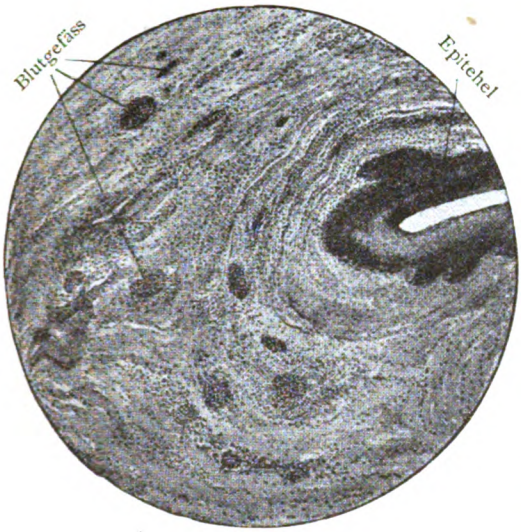


Fig. 6.

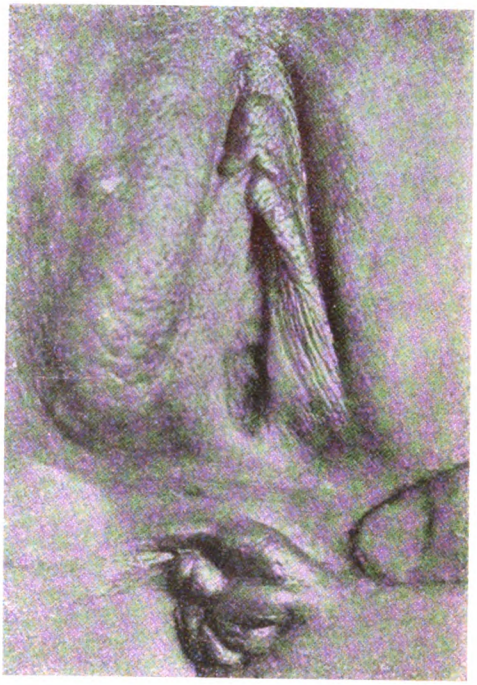


Fig. 7.

Fig. 8.

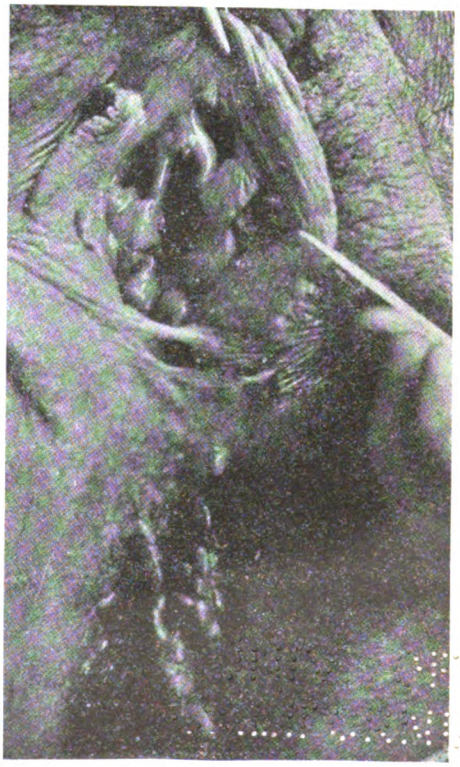


Fig. 9.

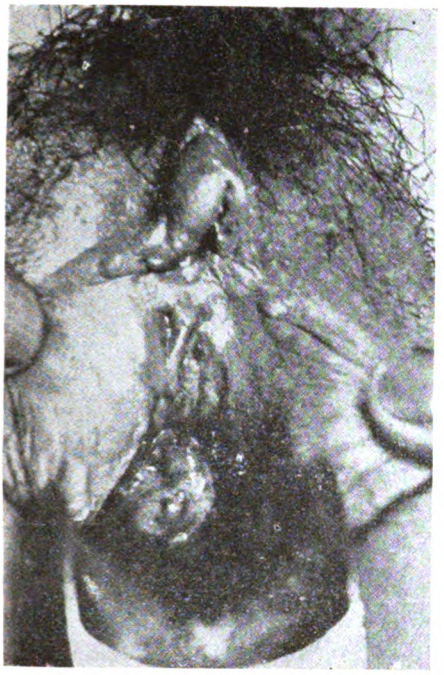


Fig. 11.

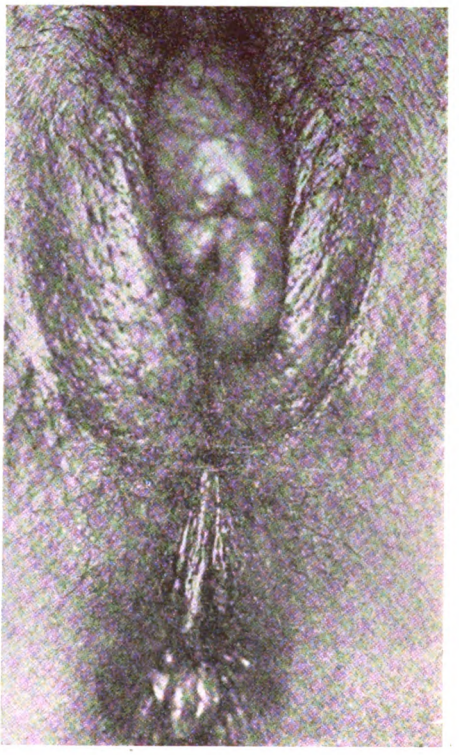


Fig. 10.

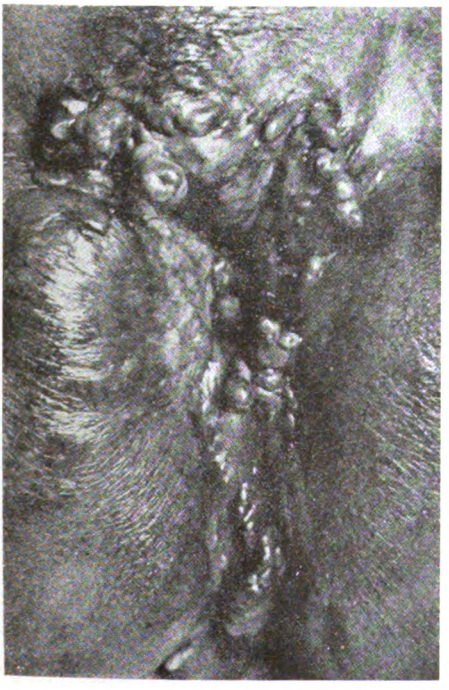


Fig. 12.

UNIV. OF CALIFORNIA

Fig. 13.

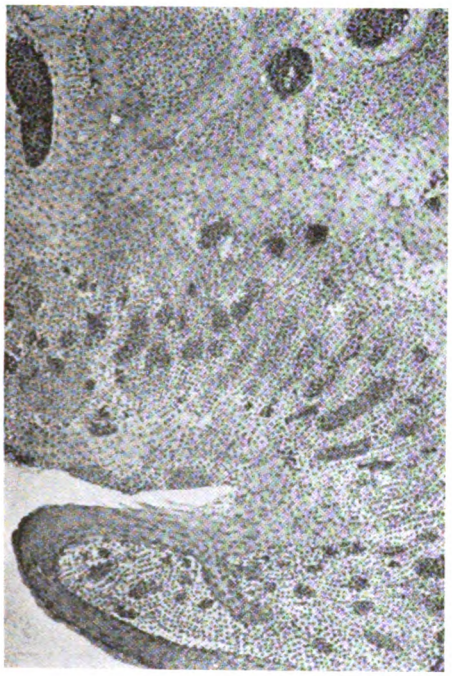


Fig. 15.

Fig. 14.

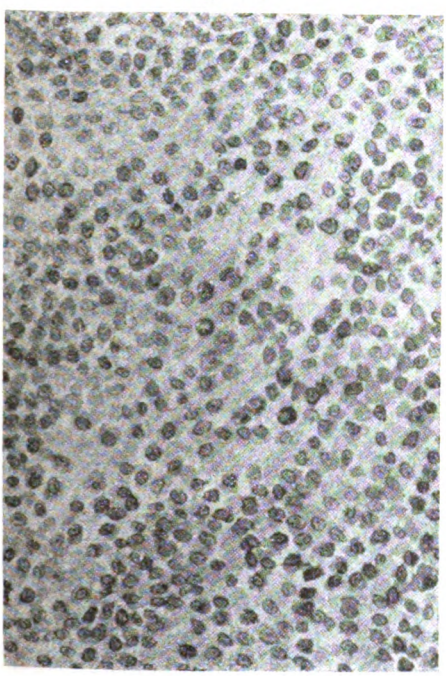
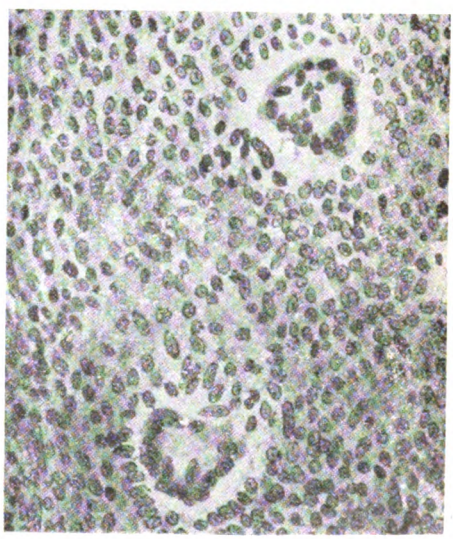


Fig. 16.



UNIV. OF CALIFORNIA

Aus der Frauenklinik der Universität Kyūshū, Japan.
(Direktor: Prof. Dr. Tsunehisa Imabuchi.)

Ueber traubenförmiges Kystom.

von

Dr. **Shōji Kusuda**,

A. o. Professor.

(Hierzu Tafel V–VI)

Von den zystischen Geschwülsten des Eierstockes zeigt das traubenförmige Kystom die mannigfaltigste äussere Ansicht. Dieses ist auch das polypöse Kystom genannt. Es kommt in der Tat so selten vor, dass nur etwa über zehn Fälle dieser Geschwulst in der europäischen und amerikanischen Literatur beschrieben sind soweit ich nachlesen konnte; und in Japan gibt es nur die ganz einfachen Berichte von G. Tada und H. Asaba. Nicht nur in den Büchern ist es als selten beschrieben, sondern halten auch alle erfahrene Gynäkologen einstimmig es für sehr seltsam. Nämlich hat Olshausen[29] berichtet, dass er ca. 300 Fälle der Ovariotomien ausgeführt und nur 2 Fälle dieser Geschwulst getroffen hat; und auch in unserer Klinik hat es nur 3 Fälle des traubenförmigen Kystoms gegeben von den ungefähr 1300 Fällen, der gesamten Anzahl der Operationen von den zystischen Neubildungen des Eierstockes (freilich die entzündlichen Geschwülste ausgeschlossen) seit 1906 bis heute. Diese Geschwulst hat die äussene Form gleichsam einer Vergrösserung von einer Traubenbeere oder von der Blasenmole oder der Echinococcusblasen; und die Unzahl der Zysten von verschiedener Grösse fallen zu einem Haufen zusammen und jede dieser Zysten ist mit einer sehr dünnen und leicht zerreissbaren Wand versehen; und diese kleinen Zysten sind meist miteinander locker und gestielt verbunden, aber zuweilen sind zahlreiche Tochterzysten auf einer grossen Zyste dicht aufgelagert vorhanden. Während bei dem alltäglich zu treffenden Pseudomuzinkystom zahlreiche Tochterzysten nach innen entstehen, wird bei dieser Geschwulst die kleinen Zysten eigentüm-

licherweise immer nach aussen neugebildet. Der Inhalt derselben besitzt keine konstante Beschaffenheit, aber meist ist er serös und schwach gelblich. Schon hatten Koeberlé (1878) und Baumgarten (1884) einst über das Vorhandensein dieser Geschwulst kurz erwähnt, doch ist es die Arbeit Olshausen's[2], dass diese Geschwulst relativ ausführlich beschrieben und von den üblichen Kystomen des Eierstockes unterschieden worden ist. Nun werde ich über die einigen Fälle auf unserer Klinik kurz gefasst erwähnen.

Fall 1. Patientin W., eine 42-jährige Bäuerin.

Hauptklage: Bauchauftreibung.

Anamnese: Im Alter von 19 Jahren verheiratete sie sich mit einem gesunden Mann und wurde von 2 Kindern entbunden. Geburt und Wochenbett ohne Besonderheiten. Die beide Kinder alle gesund. Im Juli von ihrem 17 Jahren hatte sie die erste Regel. Die Menstruation erfolgte seitdem immer in regelmässiger Weise, dauerte 4 Tage und von mittelmässiger Menge. Im Frühling des vorigen Jahres bemerkte die Patientin eine leicht verschiebbare, wenig druckempfindliche, orangengrosse Geschwulst in ihrer linken Unterbauchgegend; und nach ca. einem Monate erreichte dieser Tumor ungefähr die Grösse eines Kindskopfes und der Bauch ist allmählich aufgetrieben.

Status praesens: Eine mittelmässig gebaute, etwas anämische und schlecht genährte Frau. Der Puls ist von mittlerer Grösse und normaler Spannung und ein wenig beschleunigt. Auskultation der Lunge lässt keine besondere Veränderungen konstatieren, aber durch Perkussion weiss man, dass sie unterhalb der Scapula ganz gedämpft und ihre untere Grenze nach oben verschoben ist. Das Herz ist als ganzes nach oben aufgeschoben und die Herzspitze befindet sich am unteren Rand der vierten Rippe innerhalb der linken Mamillarlinie. Kein abnormes Geräusch zu hören.

Der Bauch ist auffallend aufgetrieben und mehr flach. An der Bauchwand, bes in der Umgebung des Nabels ist keine besondere Venenerweiterung zu bemerken. Oberhalb des Nabels tympanitisch, aber unterhalb dessen gedämpft und die Fluktuation deutlich. In der Bauchhöhle ist ein elastischweicher, etwa mannskopfgrosser, höckeriger Tumor zu betasten. Besonders ist derjeniger Teil des Tumors, welcher in der rechten Unterbauchgegend liegt, mit Druckschmerz verbunden. Die hintere Vaginalwand gänzlich prolabiert. Die Portio vaginalis befindet sich vorn, die Konsistenz normal und die Oberfläche glatt. Der Uterus ist retrovertiert, frei beweglich; das Corpus uteri klein und dünnwandig.

Also unter der Diagnose von bösartiger Overialgeschwulst mit Ascites wurde die Patientin am 22. Sept. 1909 in die Klinik aufgenommen und am 30. desselben Monates wurde die Laparotomie ausgeführt.

Operationsverlauf und **Befunde bei der Operation**: Die Bauchwandinzision wurde längs der Mittellinie von unterhalb des Nabels bis zu oberhalb der Symphyse ungefähr 16cm lang vorgenommen, und dann floss eine gelbliche zähe Flüssigkeit von der Menge ca. 10 Liter, das Gemisch von der Ascitesflüssigkeit und dem Zysteninhalt, heraus.

Der Tumor (Tafel V, Fig. 1) ist aus dem linken Ovarium ausgegangen, übermannskopfgross und im Zentrum befindet sich eine ungefähr faustgrosse Dermoidzyste, welche mit Fettbrei und wenigen Haaren ausgefüllt ist. In der Umgebung dieser Dermoidzyste befinden sich zahllose (nachher konnte ich ungefähr 450 der kleineren und kleinsten Zysten aufzählen), mit dünnen zerbrechlichen Wänden versehenen kleinen

Zysten von der verschiedenen Grösse einer Kirsche bis eines Hühnereies, so dass, als ganzes betrachtet, sie gleichsam wie ein Vergrösserungsgebilde einer Blasenmole oder einer Traubenbeere, oder Echinococcusblasen, die durch Platzen der Hauptzyste frei geworden sind, aussehen. Der Inhalt ist durchsichtig und etwas zähe. Der Stiel dieser Geschwulst hat die Länge und Breite von je ca. 3,0cm und ist nicht umgedreht. Ein Teil des Tumors war mit der hinteren Fläche und dem Fundus der Gebärmutter verwachsen, und so wurde er abgelöst und exstirpiert. Der Uterus war normal gross und normal konsistent, aber retrovertiert; und so wurde er reponiert, indem die Ligamenta rotunda verkürrt wurden. Der Verlauf nach der Operation war ganz glatt, und am 15. Oktober wurde die Kranke als geheilt entlassen.

Die Mikroskopierung der Geschwulstwand ergiebt sich: Auf der Oberfläche derselben sind keine Epithelzellen zu merken und auf ihrer Innenfläche ziehen einschichtige, polymorphe Zylinderzellen, wie bei gewöhnlichen Pseudomuzinkystom, über, und der Inhalt der Bläschen besitzt keine besondere Zellen und keinen Bau. Und die mikroskopische Untersuchung des Stiels zeigt, dass er aus der Tube besteht.

Fall 2. Patientin M., eine 43 jährige Krämerin, wurde am 4. Oktober 1915 in die Klinik aufgenommen und am 27. desselben Monates entlassen.

Hauptklagen: Bauchtumor und Unterbauchschmerz.

Anamnese: Von Geburt gesund. Sie hatte die erste Regel als 17 jähriges Mädchen, und die Menstrnation erfolgte seitdem immer in regelmässiger Weise, dauerte 4 Tage, von mittelmässiger Menge und mit dem Unterbauchschmerz verbunden. Vor 4 oder 5 Jahren blieb die Menstruation aus, und seitdem kam sie niemals wieder zurück. Ohne Schwangerschaft und Geburt. Im August dieses Jahres bemerkte die Kranke eine Geschwulst in der Bauchhöhle, welche gut beweglich und mit Unterbauchschmerz verbunden war.

Status praesens: Mittelmässig gebaut, mit etwas blassem Gesicht. Das Unterhautfettgewebe ein wenig reduziert, aber die Muskulatur gut entwickelt. Puls normal. Baucheingeweide ohne Besonderheiten. Der Uterus retrovertiert, stark dextroponiert und wenig beweglich. Das Corpus uteri ist klein, derb, und dünnwandig. Hinten oben vom Uterus ist eine elastisch derbe, überkindskopfgrosse Geschwulst zu betasten. Diese Geschwulst ist mit der hinteren Fläche des Uterus verwachsen, die Oberfläche derselben ist teils glatt, aber einige Stellen derselben sind uneben. Die Oberfläche der Portio vaginals ist breit erodiert.

Diagnose vor der Operation: Kystoma ovarii dextri (mit Stieltorsion?).

Operation: Abdominale supravaginale Amputation des Uterus und die Wegschaffung von rechtsseitigen Anhangsorganen und linksseitiger Tube. Und weil das linke Ovarium unverändert blieb, wurde er unberührt zurückgelassen. Operationsmethode wie gewöhnlich.

Makroskopische Befunde des exstirpierten Tumors: (Tafel V, Fig. 2 u. 3). Der eigentliche Uteruskörper ist so klein, dass er ungefähr halb so gross als der normale ist. Auf der Vorderfläche desselben befinden sich zwei subserösen Myome von übertaubenei und Erbsengrösse und auf der hinteren Fläche der Gebärmutter ist noch ein gänseeigrosses, subseröses Myom entstanden. Die beiden Tuben und der linke Eierstock sind alle intakt. Der rechte Eierstock ist in einige kleine Zysten verwandelt und als ganzes anderthalb so gross als eine Faust. Eine dieser kleiner Zysten hat ungefähr die Grösse einer Faust und eine relativ dicke Wand, und durch Aufschneidung deren wussten wir sie multilokulär, so dass sie sich gar nicht vom gewöhnlichen Pseudomuzinkystom unterscheiden lässt. Ausser dieser ziehmlich grossen Zyste sind noch fünf monolokulären,

erbsen bis hühnereigrossen, mit sehr dünnen Wänden versehenen Zysten vorhanden. Der Inhalt dieser kleinen Zysten ist durchsichtig, wasserhell und dünnflüssig. Jede von den kleinen Zysten ist je selbständig an ihrem Basalteil verengert, so dass etwa ein Stiel entsteht. Ausserdem sind noch zahlreiche kleine Zystchen von derselben Beschaffenheit und ungefähr von der Grösse eines Reiskorns zu betrachten.

Zwischen diesen multilokulären und monolokulären multiplen Zysten befindet sich der Eierstocksreste, welcher so aussieht, als ob er in eine chronische Entzündung geraten wäre. Und aus der Oberfläche vom einen Teile des Restes sind die Hervorragungen von der Grösse einer Kleinfingerspitze entstanden und sie sehen ganz wie Papillom aus. Dicht daneben kommt eine kleine rötliche Zyste ungefähr von der Grösse einer kleinen roten Bohne vor, und so ist es als ob eine der wie Papillom erscheinenden Erhabenheiten besonders gut entwickelt wäre. Weiter als das Parovarium untersucht wurde, war es zwar sehr hypertrophisch geworden als normal, aber es gab keine zystische Stelle und es lässt sich leicht von dem zurückgebliebenen Eierstock und dem zystisch degenerierten Teile desselben unterscheiden.

Hiermit ergiebt sich die Diagnose nach der Operation: subseröses Myom des Uterus und traubenförmiges Kystom des Ovariums (Anfangsstadium).

Histologische Untersuchung: Mikroskopische Präparate wurden hergestellt aus derselben Stelle, welche den Grund der kleinen Zysten bildet und deren Aussehen, Farbe und Konsistenz usw vielfach denselben des Ovariums sehr ähnlich sind, und untersucht; und dann beobachtet man, dass es ein dichtes Bindegewebe darstellt und dass der Faserverlauf und die Kerngestalt desselben sich gar nicht von demgleichen des Ovarialstromas unterscheiden lassen. Manche von den darin verlaufenden Gefässen haben hyalin degenerierte Wände. Auf den gewissen Stellen des Bindegewebes sieht man ein kleines mit einem Keimbläschen und -fleck versehenes Follikel und Stratum granulosum allein eines grossen Follikels. Wenn man die Oberfläche der Präparate beobachtet, so sieht man bei gewissen Präparaten gar kein epithelartiges Gebilde, aber bei den anderen sind einige drüsenartig ins Bindegewebe eingezogene Stellen, wo einschichtige kubische bis fast platte Keimepithelien nebeneinander liegen, sichtbar. Und weiter, wenn die papillomförmige Partie von der Grösse einer Kleinfingerspitze mikroskopiert wird, so betrachtet man den mit zahlreichen kleinen Blutgefässen versehenen Bindegewebsfortsatz von den kubischen einschichtigen Epithelien umgegeben.

Fall 3. Patientin K., eine 56 jährige Gastwirtin, wurde am 20. Oktober 1910 in das Krankenhaus aufgenommen, und am 21. Nov. desselben Jahres entlassen.

Hauptklage: Unterbauchtumor.

Anamnese: Die Patientin hatte als 16 jähriges Mädchen die erste Regel und die Menstruation erfolgte in regelmässiger Weise, dauerte 3 Tage, von mittelmässiger Menge und bei der Menstruation kein Abweichen von der Norm zu konstatieren. Die letzte Menses im Alter von 48 Jahren. In ihrem zwei und zwanzigsten Lebensjahr vermählte sie sich mit einem gesunden Mann und hatte zwei Kinder geboren. Schwangerschaft und Geburt ohne Besonderheiten und die Kinder auch gesund. Seit Juli 1910 bemerkte die Patientin die allmählige Auftreibung und Spannung des Bauches, und deshalb besuchte sie einen Arzt und wurde von ihm die Diagnose einer Ovarialgeschwulst gestellt.

Status praesens: Eine kräftig gebaute, ziemlich grosse Frau; Gesichtsfarbe etwas blass und anämisch. Gesichtsausdruck normal. Das Unterhautfettgewebe gewöhnlich entwickelt, die Muskulatur ein wenig reduziert. Der Puls ist regelmässig, etwas kleiner und frequenter, aber die Spannung desselben unverändert. Hinsichtlich des Herzens ist fast kein Abweichen von der Norm zu konstatieren, aber nur an der Herzspitze

ist der erste Ton etwas unrein. Die linke Lunge ist intakt, aber an der ganzen vorderen und hinten-unteren Partie der rechten Lunge hört man ein Rasselgeräusch (Bronchitis catarrhalis). Der Bauch ist nach beiden Seiten und vorwärts sehr aufgetrieben, und in der Bauchhöhle sind viele Geschwülste von der Grösse von einer Erbse bis zu einer Faust zu betasten und jede von ihnen ist so leicht beweglich, als ob sie je einen langen Stiel besitzt, und die gesamte Grösse ist ungefähr zweimal so gross wie ein Mannskopf. Die Konsistenz derselben ist mannigfaltig, und manche von ihnen sind elastisch weich und etwas fluktuierend und die andere sind elastisch derb. Die obere Grenze des gangen Tumorkonglomerats erreicht drei Querfingerbreite oberhalb des Nabels. Der vordere Teil des Bauches, an welchem die Geschwulst liegt, lässt bei der Perkussion eine Dämpfung hören, aber die beiderseitigen Teile desselben einen tympanitischen Schall. Der Stiel der Geschwulst undeutlich. Die äusseren Genitalien etwas angeschwollen. Die Portio vaginalis ist nach rechts oben verschoben, verkürzt, verkleinert und erweicht. Der Uterus ist merklich nach oben aufgezogen und sehr schwer zu palpieren. Aus dem vorderen Scheidengewölbe kann man das untere Ende der oben genannten Geschwulst betasten. Bei der Rektaluntersuchung ist es zu bemerken, dass der Uterus sinistrovertiert und atrophiert ist. Unter der klinischen Diagnose von Kystoma ovarii dextri (?) wurde die Laparotomie am 8. November vorgenommen.

Befunde bei der Operation: Die Bauchwand wurde längs der Medianlinie von oberhalb der Schambeinfuge den Nabel links umgehend bis zur kleinen Strecke oberhalb desselben eröffnet. Der Tumor ist nicht mit der Bauchwand, aber mit dem grossen Netz ziemlich fest verwachsen. Der Ascites mittelmässig. Die Geschwulst ist aus dem linken Eierstock entstanden, traubenförmig, füllte fast die ganze Bauchhöhle aus, und mit dem nach links gezogenen Uterus durch einen aus Ligamente und Tube bestehenden Stiel verbunden, und ausserdem ist sie auch mit dem Beckenperitoneum ziemlich fest verwachsen, aber diese Verwachsung konnte stumpf abgelöst werden. Die rechte Anhangsorgane, besonders der Eierstock geschrumpft, und gleichzeitig wurde er abgetragen.

Wenn man die herausgeschnittene Geschwulst (Tafel VI, Fig. 4) untersucht, besteht sie aus den mit dünnen Wänden versehenen Zysten von einigen Dutzenden. Die Grösse der einzelnen Zysten ist verschieden; die grösseren erreichen die Grösse über eines Kindskopfes, aber die kleineren sind ca. erbsengross. Zwischen diesen beiden liegen diejenigen, welche die verschiedenen Uebergangsgrösseh einer Faust, eines Hühner- oder Taubeneies besitzen. Manche von diesen Zysten sind durch relativ schlanke Stiele miteinander verbunden, und manche andere haben relativ breite Basen und sehen aus, als ob sie an den grösseren angeheftet wären. Die Wände dieser kleinen Zysten sind meistens dünn und gefässarm, aber bei den relativ grösseren dagegen sind ihre Wände dick und etwas gefässreich. Die ganze Geschwulst ist ungefähr zweimal so gross als ein Mannskopf, und der Inhalt der jeden Zyste ist durchsichtig und serös.

Wenn man die Zystenwand mikroskopisch untersucht, beobachtet er, dass die Innenfläche jedes Bläschens von den einreihigen kubischen, platten oder schlanken Zylinderzellen überzogen ist.

Ich untersuchte genau die herausgeschnittene Geschwulst bei den drei obengenannten Fällen und habe bemerkt, dass bei den ersten und dritten Fällen traubenförmige Kystome schon genug entwickelt sind und dass bei dem zweiten ebenso ein traubenförmiges Kystom vom Anfangsstadium der Entwicklung mit einem gewöhnlichen

Pseudomuzinkystom kombiniert ist. Und bei dem dritten Fall ist die Wand jeder Zyste etwas dick, aber bei den ersten und zweiten ist sie sehr dünn und leicht zerbrechlich wie Olshausen zum ersten Mal berichtete.

Schon die Seltsamkeit dieser Geschwulst machen uns neugierig genug, aber noch interessanter ist die FRAGE VOM AUSGANGSPUNKTE.

In Bezug auf die letztere werde ich nun meine eigene Fälle betrachten. Bei dem ersten Fall ist die Entwicklung so weit fortgeschritten, dass viel hundert kleine Zysten sich aufzählen lassen, und an dem Stiel ist sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch nur das Eileitergewebe nachzuweisen, und deshalb ist es etwas schwer den Ausgangspunkt zu bestimmen, aber weil an der übrigen Stelle das Eierstocksgewebe unnachweisbar ist, würde es vielleicht nicht falsch sein zu entscheiden, dass diese Geschwulst aus dem Eierstock entstanden wäre. Und bei dem zweiten Fall betrachtet man sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch zweifellos das fast normale Ovarialgewebe vorkommen und aus dem einen Teil desselben ein multilokuläres Pseudomuzinkystom ungefähr von der Faustgrösse und der anderen Stelle einige mit sehr dünnen Wänden versehenen monolokuläre traubenförmige Kystome entstanden und ausserdem auf den Oberflächen sowohl des zurückgebliebenen Eierstockes als auch der manchen traubenförmigen Kystome einige sehr anfängliche traubenförmige Kystome von der Grösse eines Reiskornes erzeugt, und aus einem Teil der Oberfläche von diesem zurückgebliebenenen Eierstock ein Oberflächenpapillom von der Grösse einer Kleinfingerspitze entstanden und eine Zotte desselben ist ungefähr bis zur Grösse einer kleinen roten Bohne angeschwollen. Wenn man weiter das Parovarium, das Rudiment des Wolff'schen Körpers, untersucht, sieht es etwas hypertrophischer als normal aus, aber mikroskopisch sind keine pathologische Veränderung bemerkbar. Daraus betrachtet, erscheint eine sehr kleine Zyste von diesen traubenförmigen Kystomen zwar derart entstanden zu sein, dass ein Oberflächenpapillom sich schleimig oder hydropisch degeneriert hat, aber wir können nicht umhin aufzufassen, dass die meisten Zysten, ohne Beziehung mit diesem Papillom, selbständig aus der Oberfläche des Eierstockes entstanden sind. Und bei dem dritten Fall ist das traubenförmige Kystom wie bei den ersten schon genug entwickelt, und wenn man auch die exstirpierte Geschwulst genau untersucht, kann er gar kein gesundes

Eierstocksgewebe entdecken, und ausserdem bei der Operation haben wir den Eierstock auf der gleichen Seite nicht zurückbleiben lassen und infolgedessen wäre diese Geschwulst wie bei den oben genannten beiden Fällen vielleicht auch aus dem Eierstock entstanden.

Wenn mann ausser der Geschwulst keinen davon abgetrennten gleichseitigen Eierstock entdecken kann wie bei unseren Fällen, so kann er sie sogleich als von dem Eierstock entstanden betrachten, aber zuweilen ist es nicht ausgeschlossen, dass ausser dieser Geschwulst noch ein gesunder Eierstock auf der gleichen Seite vorkommt. Dies ist warum man über den Ausgangspunkt in mannigfaltigerweise diskutiert.

Jayle und Bender[13] sammelten aus der Literatur die neun Fälle dieser Geschwulst an (1903), und die sechs von diesen Fällen sollten zweifellos aus dem Ovarium entstanden und die anderen drei gar ohne Beziehung mit dem Ovarium am hinteren Blatt des Lig. latums gelegen sein. Wenn man ferner die Literatur nach dieser Zeit untersucht, ist ein von Nebesky[26] berichteter Fall von ausserhalb des Eierstocks entsprungen, aber von Schmid[37] und Gerstenberg[11] angegebenen Fälle sollen alle aus dem Eierstock entstanden sein. Und unsere drei Fälle sind, wie oben erwähnt, auch als aus dem Eierstock entstanden anzusehen.

Dann woraus ist diese Geschwulst ausgegangen, wenn die beiderseitigen Ovarien noch intakt geblieben sind wie bei jenen verschiedenen Fällen von Olshausen[29], Werth[46], Stratz[48], Amann[1], Nebesky[26] u. A. Darüber sind die folgenden drei Möglichkeiten zu denken:

1. Ovarium tertium, Ovarium supernumerium,
2. Parovarium,
3. Ovarium accessorium, Ovarium lobatum, Ovarium partitum.

Nun werde ich diese drei Ausgangspunkte etwas ausführlich kritisieren.

(1) Zuerst werde ich vom Ovarium tertium sprechen. Verschiedene Autoren sind darin nicht gänzlich zusammengefallen, ob der überzählige Eierstock angeboren erzeugt werden kann oder nicht. Zwar erkennen einige Autoren wie Rokitansky[31] Klob[16], Nagel[25] u. a. an, dass durch einschnürende Wirkung ein Eierstock in über zwei Teile gespalten werden kann, aber sie verneinen die angeborene rein auf dem überflüssigen Bildungsprzesse

beruhende Ueberzähligkeit des Eierstockes. Dagegen v. Rosthorn[33] und Kossmann[18] behaupten, dass allerdings die einschlägigen Fälle überzähligen Ovarien tatsächlich vorkommen, wenn es auch äusserst selten ist; und die Entstehungsweise besteht darin, so erklären sie, dass die Zellenhaufen des Cölumepithels, welche auf derselben Seite, gleichzeitig und zwar mit gleicher Wertigkeit gar beziehungslos miteinander und gegeneinander abgetrennt vorhanden sind, sich in Keimepithelien in der Weise verwandeln, dass auf der anderen Seite noch ein Ovarium gebildet wird und so auf der einen Seite zwei Ovarien verursacht werden. Jedenfalls kommt das Ovarium tertium sehr selten vor, und um es als ein selbständiger Eierstock betrachten zu können, muss immer eine dritte Tube oder ein Lig. ovarii proprium tertium, welche beide besonders zu dem Ovarium tertium gehören sollen, vorhanden sein. Bei jenem berühmten Fall Winckels[4] soll das Ovarium tertium durch ein deutliches dickes Lig. ovarii proprium tertium von der 1,7 cm Länge mit dem Uterusfundus verbunden und vorn von dem Uterus auf der Plica vesico uterina entdeckt worden sein, und auch bei den Fällen von Keppler[14] und Falk[7] jedes dritte Tube vorhanden sein. Schantz[36] bemerkte das Ovarium tertium und zwei Tubenöffnungen auf der rechten Seite; Mangiagalli[28] beschrieb, dass er einen überzähligen Eierstock von der normalen Grösse zwischen dem gewöhnlichen Eierstock und der Gebärmutter entdeckt hatte; Leopold[20] gab ein linksseitiges, knolliges, stark verkalktes Dermoid an, welches zwischen der linken Uteruswand und dem Ovarium entstanden war; und Franz[10] entdeckte zwei Embryome auf derjenigen Stelle, wo die rechtsseitigen Anhangsorgane vorkommen sollen, und ein von ihnen soll unter der serösen Haut sich befunden haben und vom anderen gänzlich abgetrennt worden sein. Grohé[12] entdeckte zwei Eierstöcke auf der linken Seite einer 40jährigen Frau und sie waren ein wenig kleiner als der rechte Eierstock und ein von ihnen war direkt nahe bei der Gebärmutter gelegen und mit dieser durch ein Lig. ovarii proprium verbunden, aber der andere weit davon entfernt zwischen den Bachfellfalten vorhanden. Frank[9] fand einen gewöhnlichen Eierstock ausser einem Kystom, welches hinter dem Bauchfell entstanden und mannskopfgross war, auf der gleichen Seite; Kocks[17] betrachtete ein Ovarium tertium in dem Lig. latum; Stolz[42] beschrieb, dass er ein mannskopfgrosses Embryom an der Basis vom rechten Lig. latum

entdeckte, aber am gleichseitigen Ovarium keine Veränderungen bemerkte; Bassini[27] berichtete, dass er ausser den zwei normalen Ovarien noch ein bis zur linken Nierengegend hinaufreichtes Ovarialkystom auffand, und zuletzt entdeckte Schultz-Schultzenstein[28] ein sich bis zum Nabel erstreckendes Myosarkom, welches ohne Zusammenhang mit dem Uterus in einer Falte des Lig. lat. sin. lag.

Die obigen verschiedenen Fälle sind von den Verfassern als von der dritten Keimanlage ausgegangen angesehen worden, aber jedenfalls im heutigen Sinne brauchen, wie schon erwähnt, eine dritte Tube oder ein Lig. ovarii proprium tertium gleichzeitig mit dem Ovarium tertium vorzukommen, um dieses bestehe. Und wenn wir neuerdings die bis heute angegebenen Fälle des traubenförmigen Kystoms betrachten, ist bei keinem von diesen Fällen eine dritte Tube oder ein Lig. ovarii proprium tertium beschrieben worden, und so daraus vermutet, würden diese verschiedenen Fälle etwa vielleicht nicht aus dem Ovarium tertium hervorgerufen sein.

(2) Ein von den verschiedenen Punkten, welche mit der Ansicht, dass das traubenförmige Kystom aus dem Parovarium, dem Rest des Wolff'schen Körpers entstanden wäre (Pfannenstiel, Wert), nicht übereinstimmen, ist dass diese Geschwulst von keinem Bauchfell bedeckt ist; und betrachtet man syntetisch dies und die folgenden Punkte, dass bei meisten Fällen dieser Geschwulst kein Flimmelepithel zu entdecken ist (Olshausen fand es bei seinem ersten Fall, und auch Winckel, Wert sollen es beobachtet haben), und dass bei der zystischen Degeneration des Restes vom Wolff'schen Körpers, wie wir selbst häufig beobachten, gewöhnlich ein monolokuläre ziehmlich grosse Zyste gebildet wird, wäre es vielleicht etwas ungerecht diese Geschwulst als eine aus dem Rest des Wolff'schen Körpers entstandene anzusehen.

(3) Eine wahrscheinlichste Hypothese ist die dritte. Im Jahre 1884 erstattete Olshausen[29] Bericht über die zwei Fälle dieser Geschwulst, und bei dem ersten Falle exstirpierte er operativ die Geschwulst so gewaltsam, dass ein Stiel künstlich gebildet wurde, und als er sie entfernte, war weder ein Lig. ovarii noch eine Tube an der Schnittfläche des Stiels bemerkbar und der gleichseitige Eierstock war ganz intakt und gar ohne Verbindung mit der Geschwulst; und so aus diesen Gründen stellte er die Meinung auf, dass diese

Geschwulst vielleicht aus dem accessorischen Ovarium entstanden wäre. Aber ich denke, dass diese Hypothese noch weiter erweitert und auch die sog. Ovaria lobata und partita darin eingerechnet werden müssen.

Nach Kossmann und v. Rosthorn entsteht nun das Ovarium accessorium in der Weise, dass bei der Wucherung der Keimepithelzellen ein kleiner Teil des Ovarialgewebes von dem grösseren Teil desselben durch das embryonale Bindegewebe, welches die Blutgefässe des Wolff'schen Körpers führt, abgetrennt wird; und es ist von hirsekorn- bis erbsengross und bisweilen ist es mit einem Stiel versehen, aber der histologische Bau desselben ist immer gleich demselben des Haupteierstocks.

Durch Zerrungen, Torsionen und Abschnürungsvorgänge wird zuweilen etwas tiefe Lappung oder vollendete Zweiteilung an dem Ovarium verursacht, und nach dem Grad der Trennung gab ihm v. Rosthorn den Namen „Ovaria lobata" oder „Ovaria partita." Und als die Ursachen von jenen ist wie bei dem accessorischen Eierstocke auch die spaltende Wirkung desjenigen Bindegewebes, welches die Blutgefässe des bis zur Oberfläche des Eierstockes vorwachsenden Wolffschen Körpers führt, ausser den Zerrungen, Torsionen und Abschnürungen denkbar, aber die Ursache von dieser besteht hauptsächlich in einer nach der Geburt auftretenden mechanischen Trennung, und bei diesem Falle sieht man ziehmlich kleine doch äusserlich gut entwickelte zwei Ovarien deutlich abgetrennt auf demselben Lig. latum sich befinden, und gewöhnlich sind diese beiden durch eine schmale Gewebsbrücke miteinander verbunden. Und dieser Gewebsstreifen erscheint, als ob es nur aus reinem Bindegewebe bestehe, aber mikroskopisch ist häufig der Follikel entdeckt worden, und darum ist es nun klar geworden, dass diese beiden gleichsam gegenüberstehenden Eierstöcke derart entstanden sind, dass der zuerst einzig vorhandene Eierstock durch die verschiedenen Wirkungen wie Zerrungen, Torsionen oder Narbenbildungen in zwei gespalten worden ist. Und diese äusserlich gleichsam wie überzählig erscheinenden Eierstöcke kommen manchmal retroperitoneal oder intraligamentär vor, und dies zeigt, dass diese Spaltung des Eierstockes schon sehr frühzeitig aufgetreten ist. Uebrigens besteht ein wichtiges Merkmal von diesen Ovaria accessoria, lobata et partita darin, dass keine pathologische Veränderungen besonders keine

Spuren der Peritonitis in der Umgebung desselben vorhanden sind und von dem aus überflüssiger Keimanlage entstandenen Ovarium tertium unterscheiden sie sich durch die folgenden Eigentümlichkeiten, dass es ihnen im Gegensatz zu jenem an dem charakteristischen Lig. ovarii tertium oder der eigentümlichen dritten Tube fehlt, und dass die meisten von ihnen durch den platten gürtelförmigen mit keinem Narbengewebe versehenen Stiel mit dem Haupteierstock verbunden sind (es ist nicht ausgeschlossen, dass selten dieser Stiel fehlt). Aber wenn die aus ihnen ausgegangenen Geschwülste schon gewuchert und besonders mit ihrer Umgebung verwachsen sind, so wird nunmehr der Zustand des Stiels undeutlich, und deshalb ist es manchmal schwierig zu entscheiden, ob diese Geschwülste entweder aus dem Ovarium accessorium oder sonst aus dem Ovarium tertium entstanden wären. Uebrigens unterscheiden sie sich von diejenigen Geschwülsten, welche aus dem Parovarium entstanden sind, dadurch, dass diese hauptsächlich intraligamentär liegen, aber jene dagen extraligamentär vorkommen, und trotzdem sind auch jene selten intraligamentär vorhanden, wie oben schon erwähnt, wenn der Spaltungsprozess sehr frühzeitig aufgetreten ist.

In Bezug auf das Ovarium accessorium wollen wir nun die Literatur nachschlagen. De Sinety[40] berichtete, dass er ausser einem aus sechs Blindsäcken aufgebauten Parovarium noch ein hirsekorngrosses überzähliges Ovarium in der 2 mm Entfernung vom rechten Ovarium entdeckt hatte; und Chiari[4] beschrieb, dass er Eierstöcke von der Grösse einer Bohne und einer Erbse durch eine glatte Peritonealfläche voneinander getrennt fand. Dann wurde der Fall von der aus dem accessorischen Eierstock entstandenen Geschwulst von Winkler[49] angegeben, und nach dieser Angabe sollten ein Parovarialtumor auf der linken Seite, darauffolgend der gewöhnliche Eierstock, und ferner darunter ein zweites Ovarialkystom hinter dem Lig. latum vorhanden sein. Grohé[12] betrachtete die embryonale Peritonitis als die Ursache von der Spaltung des Eierstocks, aber ich habe nie die Beschreibung von dem auf der gar zweifellosen Peritonitis beruhenden Ovarium tertium getroffen, sondern nur einem Falle vom Ovarium accessorium, welches durch diese Ursache erzeugt wurde, in der Bericht von Klebs[18] begegnet. Bei diesem Falle sind nämlich zwei Eierstöcke voneinander abgetrennt in der Stelle, wo sich der rechte Eierstock befinden soll, nebeneinander gelegen, zwischen diesen beiden ein

weisses strangartiges Gebilde von der Beschaffenheit wie eines Lig. ovarii proprium vorhanden und verbindet sie miteinander, der äussere Eierstock hat sich in einem multilokulären Kystom verwandert, der innere bildet einen derben narbigen Körper, welcher reichliche Corpora fibrosa enthält, und die Tube ist geschlossen und ödematös geworden.

Engström[18] entdeckte bei einer 53 jährigen Frau einen vollständig in zwei Teilen voneinander abgetrennten Eierstock auf der linken Seite, und fand, dass die beiden Teile durch ein aus dem Ovarialgewebe bestehendes, schnurartig gedrehtes Zwischenstück von der 1.5 cm Länge miteinander verbunden war. Und ferner fand Krömer,[19] dass der linke Eierstock sich in eine fluktuierende kindskopfgrosse Geschwulst verwandert hatte, und ausserdem wurde von ihm eine zweite kleine Geschwulst im Douglasschen Raum entdeckt. Und bei diesem Fall Krömer's ist die zweite Geschwulst als aus dem accessorischen Ovarium, welches den innigen Zusammenhang mit dem Genitalapparat verloren hat, entstanden anzusehen. Winckel[46] beschrieb, dass ein 3 cm langes Ovarium mit einem Ovarialkystom durch ein 9 cm langes Band verbunden war. Diejenige Geschwulst, welche wegen der Verwachsung weit von den inneren Genitalien entfernt vorhanden war, ist bei dem Thumin'schen[44] Fall zu betrachten. Nämlich bei derjeniger Frau, bei welcher ein linkes Ovarialkystom, welches 6 Tage nach der Spontangeburt plötzlich geplatzt war, im Februar 1894 durch Laparotomie exstirpiert wurde, wurde wieder nach 3 Jahren die Laparotomie wegen einen abdominalen Geschwulst vorgenommen, und dann war der betreffende Tumor über kindskopfgross, und in rechten Hypochondrium gelegen, mit dem grossen Netz und der vorderen Bauchwand stark verwachsen, und in allen Richtungen gar kein Stiel bemerkbar. Und die linken Anhangsorgane waren wegen der ehemaligen operativen Entfernung freilich nicht vorhanden, aber der rechte Eierstock und die rechte Tube ganz intakt geblieben; und die obige Geschwulst konnte durch die mikroskopische Untersuchung der Zystenwand und von deren Inhalt als ein Pseudomuzinkystom festgestellt werden.

Ein Fall der Geschwulst, welche wegen der intraovarialen Narbenbildung verursacht wurde, ist von Lumnitzer[20] berichtet worden. Bei diesem Fall sind nämlich ausser eines Parovarialtumors zwei haselnussgrosse Ovarien durch ein ca. 5 cm

langes strangartiges Gebilde miteinander verbunden. Dazu gehört auch der Fischel'sche[8] Fall, bei welchem ein plattes bindegewebiges Gebilde zwei kugelige Geschwülste (Adenosarkom) miteinander verbindet.

Derjeniger Fall, wo die Torsionen um die Längsachse und die peritonitische Abschnürungen als die Ursache betrachtet werden sollen, wurde von Ruppolt[35] angegeben, und bei diesem Falle ist ein kleinapfelgrosses Embryom mit der Gebärmutter sowie der Tube durch einen mehrfach gewundenen Strang verbunden, und der gleichseitige Eierstock ist in chronische Entzündung geraten. Engström[6] berichtete, dass bei einen 40 jährigen Frau der rechte Eierstock durch ein in dem rechten Lig. latum entwickeltes Myom gedehnt worden war, so dass er in zwei Teilen gespalten wurde; der eine von ihnen hatte die 4,5 cm Länge und 2 cm Breite d. i. die gleiche Grösse mit dem linken Ovarium und der andere die 3 cm Länge und 1,5 cm Breite d. h. ein wenig kleiner als jener; jener war mit einem Lig. ovarii proprium, aber dieser mit keinem solchen versehen, die Entfernung von beiden beträgt ungefähr 2 cm, und dabei waren sogar keine Spuren der Entzündung bemerkbar.

Wie oben nebeneinander aufgezählt, wenn wir einerseits die Berichte über die gar unveränderten und sich in die Tumoren verwanderten Ovaria accessoria, lobata et partita, und andererseits die folgenden Punkte: 1) An dem Stiel eines traubenförmigen Ovarialkystoms ist häufig das Fasergewebe von der Beschaffenheit des Ovarialstromas entdeckt worden, 2) Die einzelne Zyste dieser Geschwulst hat sehr grosse Aehnlichkeit mit demjenigen Ovarialkystome, welches den serösen Inhalt enthält, und relativ näher bei dem Ovarium ist sie vorhanden, 3) Niemand hat entdeckt, dass diese Geschwulst durch den Bauchfell bedeckt ist, 4) Diejenige Geschwulst, welche als eine Uebergangsform zwischen dem gewöhnlichen multilokulären und dem traubenförmigen Ovarialkystom angesehen werden soll d. i. die einzelne Zyste derselben mit dem Stiel versehen ist, ist häufig gefunden worden, zusammenfassend betrachten, und besonders wenn wir von den aus dem einseitigen Ovarium entstandenen Geschwülsten einige typische traubenförmige Kystome und Pseudomuzinkystome, wie bei meinem zweiten Fall, nebeneinander gelegt betrach-

ten, so können wir entscheidend behaupten, dass diese Geschwulst sicher aus dem Ovarialgewebe entstanden ist, wenn auch noch ein gesundes Ovarium auf der gleichen Seite vorkommt, und dass sie zweifellos aus dem Ovarium accessorium, lobatum oder partitum ausgegangen ist, wenn man die dritte Tube oder das Lig. ovarii proprium tertium nicht bemerken kann.

Zuletzt wollen wir über die ENTSTEHUNGSWEISE dieser Geschwulst sprechen. Während bei dem multilokulären Pseudomuzinkystom eine Hauptwand in der äussersten Peripherie sich befindet und zahlreiche kleine Zysten nach innen davon entstehen, bildet diese Geschwulst von Anfang an keine Hauptwand, sondern gerade dagegen entspringen viele kleine Zysten nach aussen von den verschiedenen Stellen der Oberfläche vom Eierstock (zuweilen Ov. acc., lob. oder part.), und je nachdem sie allmählich wuchern, zerren sie die dazwischen vorhandenen Teile des Eierstocks, so dass diese stielartig eingeschnürt und gedehnt werden und damit ein traubenförmiges Bild dargestellt wird. Die traubenförmige Kystome, welche bisher von verschiedenen Autoren betrachtet worden sind, sind alle hochgradig entwickelt, und deshalb ist kein von ihnen günstig, um die Entstehungsweise zu erklären, aber wenn man meinen zweiten Fall beobachtet, werden diese Verhältnisse auf einen Blick sehr deutlich.

Bezüglich der Entstehung dieser Geschwulst betrachtete Pfannenstiel den Rest des Wolff'schen Körpers als der Ausgangspunkt derselben (dass diese Meinung unwahrscheinlich ist, habe ich schon erwähnt), und ferner behauptete er, dass beim Papillom des Eierstockes die bindegewebige Grundsubstanz desselben hydropisch degeneriert. Und J. Veit traf einst ein makroskopisch wie ein traubenförmiges Kystom aussehendes Gebilde, und als er es genau beobachtete, soll es ein schleimig degeneriertes Produkt des Ovarialpapilloms gewesen sein, und ein Präparat, welche Odebrecht[27] einst auf der geburtshilflich-gynäkologischen Gesellschaft, welche im Jahr 1894 in Berlin gehalten war, vorgezeigte, sah makroskopisch ganz wie ein traubenförmiges Kystom aus, und dabei erwähnte, dass es wäre dasjeniges traubenförmiges Kystom, welches er selbst einst beschrieben hatte, und weiter als C. Ruge[94] später es genau mikroskopierte, soll es klar gewesen sein, dass es dem Papillom gehört.

Und dasjeniges Gebilde, welches wie oben genannt in der Weise entstanden ist, dass die bindegewebige Grundsubstanz des Papilloms hydropisch oder schleimig degeneriert hat, stellt keineswegs die Geschwulst in unserem Sinne dar, obgleich es wie ein traubenförmiges Kystom aussehen soll. Auch in unserer Klinik gibt es einige Präparate des Papilloms, welche ziehmlich ähnlich der Blasenmole erscheinen (die kleinen Zysten derselben sind nicht so gross wie die des traubenförmigen Kystoms), aber wenn sie mikroskopisch untersucht werden, zeichnen sie sich dadurch aus, dass zwar auf der äusseren Fläche der Zystenwand das Epithel vorkommt, aber auf der inneren Fläche es unbemerkbar ist. Jedoch bei dem traubenförmigen Kystom fehlen gerade dagegen die Epithelzellen gewöhnlich auf der äussersten Oberfläche, und auf der inneren kann man immer die Zylinderzellen betrachten. Aber dabei giebt es die Beschaffenheit des Inhalts kein Kennzeichen von beiden. Denn, auch beim hydropisch oder schleimig degenerierten Papillom, wenn die Entartungsprozess hochgradig vor sich gegangen ist, hat sich die bindegewebige Grundsubstanz schon aufgelöst, so dass der Rest desselben schwer bemerkbar wird.

Zusammenfassung.

1. Die traubenförmigen Ovarialkystome in unseren drei Fällen sind alle aus dem Ovarium entstanden. Und das erste Kystom ist über-mannskopfgross, besitzt in seinem Zentrum eine ungefähr faustgrosse Dermoidzyste, welche von einigen Hunderten der kleinen Zysten umgegeben ist. Dann ist das zweite Kystom anderthalb so gross wie eine Faust, besteht aus einem Pseudomuzinkystom von der Faustgrösse sowie fünf traubenförmigen Zysten, und steht auf dem sehr früheren Stadium der Entwicklung von dieser Geschwulst. Und das dritte ist hochgradig entwickelt, ungefähr zweimal so gross wie ein Mannskopf und aus mehreren Dutzenden von grossen und kleinen Zysten ausgebildet.

2. Von den bisher angegebenen traubenförmigen Kystomen haben die einigen ausser dieser Geschwulst noch einen intakten Eierstock auf der gleichen Seite, aber sie wären wahrscheinlich aus

dem Ovarium accessorium, lobatum oder partitum entstanden.

3. Diese Geschwulst bildet keine Hauptzystenwand in ihrer äussersten Peripherie, während beim Pseudomuzinkystom es der Fall ist, sondern entstehen aus den verschiedenen Stellen der Oberfläche vom Ovarialgewebe zahlreiche kleine Zysten nach aussen und je nachdem sie allmählich wuchern, extendieren sie das dazwischen vorhandene Gewebe, so dass dieses stielartig eingeschnürt und gestreckt wird und endlich stellt die gesamte Form ein traubenförmiges Aussehen dar.

4. Man muss diese Geschwulst mit dem Papillom, dessen Bindegewebe hydropisch oder schleimig entartet ist, nicht vermischen. Wenn die Wand der kleinen Zyste mikroskopisch untersucht wird, fehlen bei der ersteren die Epithelzellen auf der äusseren Fläche, und auf der inneren sind Zylinderzellen bemerkbar, jedoch bei der letzteren dagegen sind auf der äusseren Fläche die Epithelzellen, aber auf der inneren gar keine solche nachzuweisen.

Am Ende bin ich sehr dankbar dafür, dass Prof. Dr. T. Imabuchi, der Direktor auf unserer Klinik mir die Veröffentlichung der Materialien erlaubt, nützliche Ratschläge gegeben, und sich die Mühe, diese Manuskript durchzusehen, gemacht hat.

(Die Hauptsache dieser Abhandlung wurde schon einst berichtet auf den zwanzigsten gemeinschaftlichen medizinischen Gesellschaft von Kyūshū und Okinawa.)

Literatur.

1) Amann. J. A., Das polypöse Kystom des Ovarium. Monatsschr. für Gynäkologie. 1901. Bd. 14. S. 31.
2) Bassini, Cystom eines überzähligen Ovariums. Centralblatt für Gynäkologie. 1889. Nr. 36. S. 640.
3) Baumgarten, Zwei Fälle von Abschnürung der Ovarien. Virchows Archiv. Bd. 97. S. 18.
4) Chiari, Seltener Ovarialbefund. Wiener medizinische Wochenschrift. 1884. No. 51.
5) Derselbe, Ueber Ovarialverdoppelung. Verhandl. der deutsch. pathol. Gesellsch. 1904.
6) Engström, Ueberzählige Ovarien. Monatsschr. für Gebh. u. Gyn. 1896. Bd. 3. S. 13.
7) Falk, Ueber überzählige Eileiter und Eierstöcke. Berliner klin. Wochenschrift. 1891. S. 106.
8) Fischel, Wiener med. Wochenschrift. 1884. Nr. 51.
9) Frank Wiener klin. Wochenschr. 1894. Nr. 35. S. 649.

10) Franz, K., Ein Fall von Dermoid eines Eierstocks und Dermoid eines dritten Eierstocks derselben Seite. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1898. Bd. 8. S. 39.
11) Gerstenberg, Polypöses traubiges Polykystom. Zentralbl. f. Gyn. 1906. Nr. 20. S. 580.
12) Grohé, Uterus mit drei Ovarien. Monatsschr. für Geburtskunde. 1864. Bd. 23. S. 67.
13) Jayle et Bender, Revue de gyn. et de chir. abd. Bd. 7. S. 755.
14) Keppler, Allgem. Wiener med. Zeitung. Sept. 1880. S. 385.
15) Klebs, Monatsschrift für Geburtskunde. Bd. 23. S. 405.
16) Klob, Pathologische Anatomie der weiblichen Sexualorgane. Wien. 1864. S. 313.
17) Kocks, Verhandlungen der gynäkologischen Sektion der 51. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Cassel.
18) Kossmann, R., Martin's Handbuch der Krankheiten der weiblichen Adnexorgane, 1899. Bd. 2. S. 138-144.
19) Kroemer, Ueber die Histogenese der Dermoidkystome und Teratome des Eierstocks. Archiv für Gyn. 1899. Bd. 57. H. 2. S. 359.
20) Leopold. Centralblatt f. Gyn. 1892. Nr. 12. S. 237.
21) Lipschütz, Ueber einen Fall von Abschnürung des Ovariums und der Tube. Wien. klin. Wochenschr. 1904.
22) Lumnitzer, A. v., Erfahrungen bei Ovariotomien. Orvosi hetilap 1879. No. 50-52.
23) Mangiagalli, Ein überzähliges Ovarium. Annali di ostetricia etc. März 1879. Ref. C. f. Gyn. 1880. Nr. 4. S. 91.
24) Menge, Ueberzählige Eierstöcke. Veit's Handbuch der Gynäkologie. 2. Aufl. Bd. 4. 2. Hälfte. S. 915.
25) Nagel, W., Entwicklung und Entwicklungsfehler der weiblichen Genitalien in Veit's Handbuch der Gynäkologie. Wiesbaden 1897.
26) Nebesky, Ueber einen Fall von polypösen Kystom. Zentralbl. für Gyn. 1905. Nr. 34. S. 1052.
27) Odebrecht, Verhandlungen der Gesellschaft für Geburtshülfe u. Gynäkologie zu Berlin. 1904. Zeitschr. f. Gyn. Bd. 54. S. 160.
28) Derselbe, Verhandlungen der Gesellschaft für Geburtshülfe u. Gynäkologie zu Berlin. 1894. Gentralbl. f. Gynäkol. 1894. S. 698.
29) Olshausen, R., Ueber eine eigentümliche Art ovarieller Kystome. Centralbl. f. Gyn. 1884. Nr. 43. S. 673.
30) Pfannenstiel, Traubenförmige Ovarialgeschwülste. Veits Handbuch der Gyn. 2. Aufl. Bd. 4. 1. Hälfte. S. 170.
31) Rokitansky, Carl., Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Dritte Auflage. Bd. 3. S. 412. Wien. 1861.
32) Rosenstein, Ein Beitrag zur Kenntnis überzähliger Ovarien. In-Dis. Königsberg. 1898.
33) v. Rosthorn-Chrobak, Die Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane. 2. Teil. Die Missbildungen der weiblichen Geschlechtsorgane. Wien u. Leipzig. 1908.
34) Ruge, C., Centralbl. f. Gyn. 1894. S. 959.
35) Ruppolt, Zur Kenntnis überzähliger Eierstöcke. Archiv für Gyn. 1894. Bd. 47. H. 3. S. 646.
36) Schantz, Inaug-Diss. Kiel. 1890.
37) Schmid, Polycystischer Ovarialtumor. Bull et mém. de la soc. anat. de Paris. 1906. Januar. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1906. Nr. 44. S. 1243.
38) Schultz-Schultzenstein, Intraligamentäres Myosarkom bei gleichzeitigem Vorhandensein zweier Ovarien. Archiv für Gyn. Bd. 54. H. 2. S. 412. 1897.

39) Seitz, L., Ueberzählige und akzessorische Ovarien. Sammlung klinischer Vorträge. (N. F.) 286. 1900. S. 119.
40) Sinety, De, Mouvement médical. 20. Juni 1875.
41) Sippel, Albert, Drei Ovarien. Dermoiddegeneration der beiden rechts gelegenen. Aeltere Stieldrehung des einen Dermoid. Normales linkes Ovarium. Centralbl. f. Gyn. 1889. Nr. 18. S. 305.
42) Stolz, Ein Beitrag zu den Geschwülsten des überzähligen Eierstockes. Beiträge z. Gebh. u. Gyn. 1900. Bd. 3. S. 254.
43) Stratz, Anat. Atlas, Die Geschwülste der Eierstöcke.
44) Thumin, Leopold, Ueberzählige Eierstöcke. Arch. f. Gynäkol. 1898. Bd. 56. S. 342.
45) Derselbe, Kystoma serosum simplex eines dritten Eierstockes. Wien. klin. Wochenschr. 1898.
46) Werth, Münchener med. Wochenschrift. 1895. S. 32.
47) Winckel, F., Die Pathologie der weiblichen Sexualorgane in Lichtdruckabbildungen. Leipzig. 1881. S. 26.
48) Derselbe, Lehrbuch der Frauenkrankheiten. Leipzig. 1890.
49) Winkler, F. N., Eine Ovariotomia triplex bei Ueberzahl der Ovarien. Archiv für Gyn. 1878. Bd. 13. S. 276.
50) Winternitz und Henke, Zur Kasuistik der retrouterinen, subperitonealen Tumoren. Beiträge zu Geb. u. Gyn. 1901. Bd. 4. S. 49.

Erklärung zu den Figuren auf Tafel V–VI.

Figur 1. Der erste Fall der traubenförmigen Kystomen. Er ist über mannskopfgross, und im Zentrum desselben befindet sich eine etwa faustgrosse, mit Fettbrei und wenigen Haaren ausgefüllte Dermoidzyste und in der Umgebung derselben kommen zahllosen, mit dünnen Wänden versehenen kleinen Zysten von der Grösse einer Kirsche bis zu eines Hühnereis vor.

Figur 2. Der zweite Fall der traubenförmigen Kystome (vorn). Der rechte Eierstock ist in eine Geschwulst ungefähr von der 1½ Malen Grösse einer Faust verwandert, und eine grösste Zyste darin, hat dieselbe Beschaffenheit eines Pseudomuzinkystoms, aber die übrigen einigen Zysten sind die Anfangsstadium des traubenförmigen Kystoms zu betrachten.

Figur 3. Der zweite Fall der traubenförmigen Kystome (hinten). Aus der Oberfläche des nicht zystisch degenerierten Reste des Eierstocks ist ein Oberflächenpapillom ungefähr von der Grösse einer Kleinfingerspitze entstanden, aber die traubenförmigen Kystome sind keineswegs in der Weise erzeugt, dass die Grundsubstanz des Papilloms entweder hydropisch oder schleimig degenerierte.

Figur 4. Der dritte Fall der traubenförmigen Kystome. Die ganze Geschwulst ist ungefähr zweifach so gross wie ein Mannskopf und besteht aus den kleinen Zysten von einigen Dutzenden und von verschiedener Grösse.

Fig. 1.

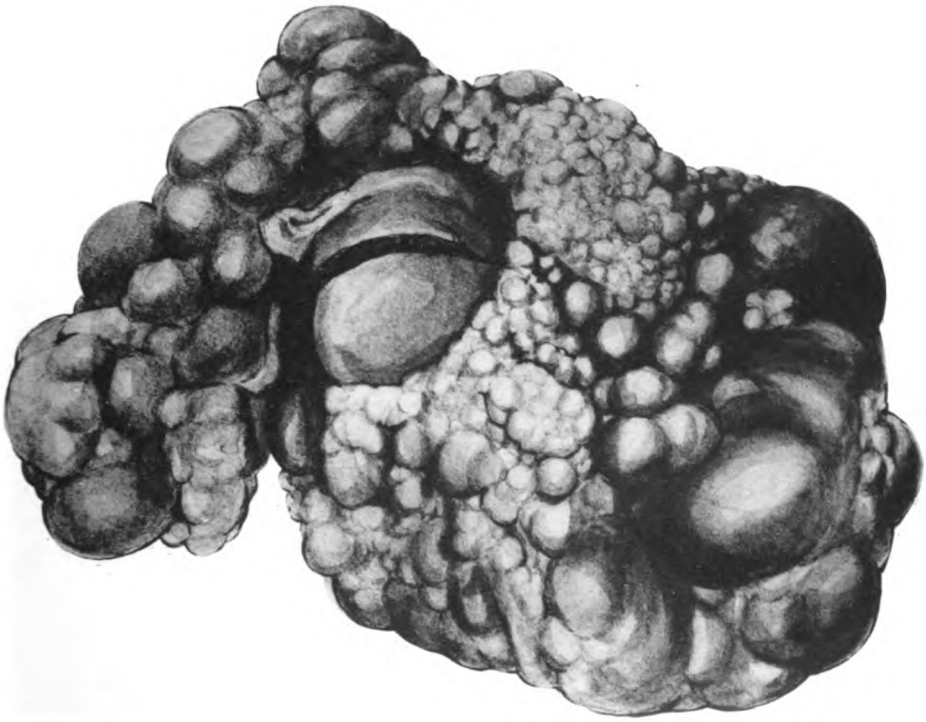
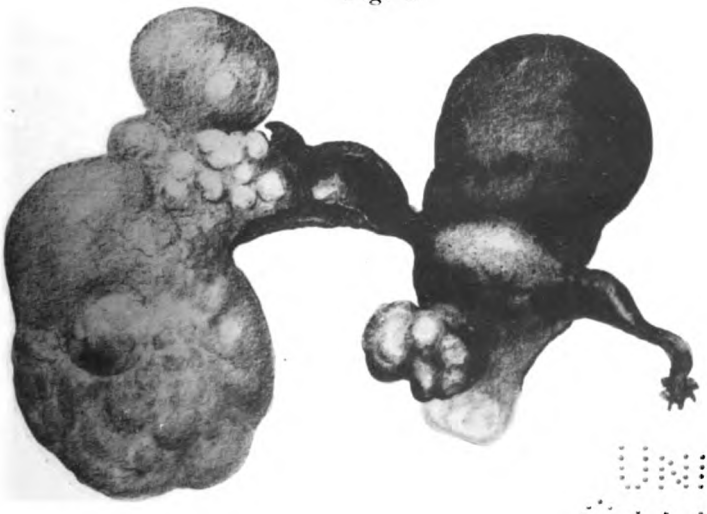


Fig. 2.



UNIV. OF
CALIFORNIA

Fig. 3.

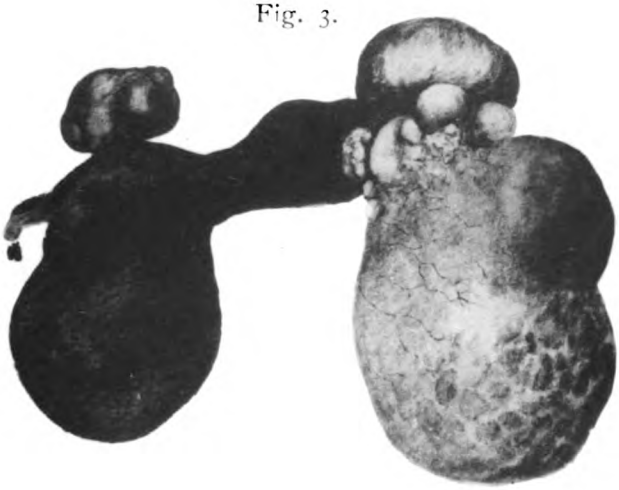


Fig. 4.

Aus dem gerichtlich-medizinischen Institut der Kaiserlichen Universität
Kyushu, Japan. (Direktor: Prof. Dr. Masao Takayama.)

Ueber die Herkunft des Präzipitates bei der Prazipitinreaktion.

von

Dr. med. **Kyoyetsuro Fujiwara.**

Die Ansichten über die Entstehung des Präzipitates bei der Präzipitinreaktion und die Herkunft des Eiweisses in demselben gehen bis jetzt noch nach zweierlei Richtungen auseinander. Nach Pick, Moll, Welsh-Chapmann und Maragliano ist das Präzipitat eine durch Präzipitinogen in unlöslicher Form ausgefällte Modifikation des Präzipitins. Demgegenüber nehmen Dungern, Hauser, Leblanc, Müller und Torikata an, dass das Präzipitat durch Zusammentreten des Präzipitins und Präzipitinogens zustande komme, also aus diesen beiden Komponenten bestehe.

Die Untersuchungen der genannten Gelehrten sind alle auf physikalischem oder chemischem Wege gemacht. Da sie aber noch keine sichere Entscheidung ermöglichen, so möchte ich den fraglichen Gegenstand noch weiter in biologischer Hinsicht aufzuklären suchen. Dabei habe ich mir folgende Fragen gestellt: Kann das Präzipitat als Antigen bei der Immunisierung wirken? Gegen welches von beiden zur Präzipitatbildung gebrauchten Elementen, Antigen oder Antiserum, reagiert das durch dieses Präzipitat dargestellte Immunserum? Und kommt dann das Präzipitat aus Präzipitinogen oder Präzipitinserum allein oder aus beiden Substanzen? Diese Fragen zu lösen, habe ich folgende Experimente angestellt.

A. Präzipitinreaktion mit Präzipitat als Antigen.

Fünf Kaninchen und ein Huhn erhielten mehrmals in Abständen von 2–3 Tagen intravenös Präzipitataufschwemmungen* aus verschie-

* Die Präzipitataufschwemmung wurde folgendermassen dargestellt: das Präzipitinogen-und das Präzipitinserum wurden in gleichen Mengen gemischt, 30 Minuten lang in den Eisschrank gestellt und dann zentrifugiert; nachdem der serumfreie Bodensatz fünfmal mit physiologischer NaCl-Lösung ausgewaschen worden war, wurde die Aufschwemmung bis zum ursprünglichen Volum aufgefüllt und unter Toluolzusatz im Eisschrank aufbewahrt.

denen Immunseris als Antigen. Am 7.–9. Tage nach der letzten Injektion wurde eine Blutprobe entnommen, und das Serum als Antiserum der Präzipitinreaktion auf Wertigkeit und Artspezifizität durch Ringprobe geprüft. Um dem Einwande zu begegnen, dass das Antigen, welches im Körper des zweiten Immuntieres das Präzipitin liefert, nicht das bei der Darstellung des Präzipitates gemischte, sondern das im Antiserum unverändert gebliebene sei, habe ich diesbezügliche Kontrollversuche angestellt, indem ich das Serum im III.—V. Versuche ausser dem Hauptversuche gleichzeitig auf die Bildung der Antikörper durch Einspritzung des Antiserums ohne Antigen prüfte. Die Ergebnisse sind in Tabelle I und II verzeichnet.

Tabelle I.

	Tierspezies u. Geschlecht	Körpergewicht in Gramm	Injektionsmaterial	Dosis d. Injektion	Injektionsstelle.	Injektionsmal.	Interval zwischen den Injektionen	Zeitdauer von der letzten Injektion bis zur Blutentnahme	Resultate: gegen Antigenserum	Resultate: gegen Anti-körperserum
I. Versuch	Kaninchen ♂	2320	I. Präzipitatauf-schwemmung	2.0 c.c.	Ohr-venen	5	3 Tage	8 Tage	+	+
II. Versuch	Kaninchen ♀	2450	II. Präzipitatauf-schwemmung	2.0 c.c.	„	5	3 Tage	9 Tage	+	i
III. Versuch	Kaninchen ♀	2300	III. Präzipitatauf-schwemmung	2.0 c.c.	„	6	3 Tage	9 Tage	+	–
Kontroll	Kaninchen ♀	2580	II. Antirinder-serum	2.0 c.c.	„	6	3 Tage	7 Tage	–	–
IV. Versuch	Kaninchen ♀	1870	IV. Präzipitatauf-schwemmung	2.0 c.c.	„	5	2 Tage	8 Tage	+	–
Kontroll	Kaninchen ♂	1780	III. Antirinder-serum	2.0 c.c.	„	5	2 Tage	8 Tage	–	–
V. Versuch	Kaninchen ♀	2400	V. Präzipitatauf-schwemmung	2.0 c.c.	„	5	2 Tage	8 Tage	+	+
Kontroll	Kaninchen ♂	1910	IV. Antirinder-serum	2.0 c.c.	„	5	2 Tage	8 Tage	–	–
VI. Versuch	Huhn	2000	VI. Präzipitatauf-schwemmung	2.0 c.c.	Flügel-venen	4	3 Tage	9 Tage	+	+

Tabelle II.

Serum-arten / Verdünnung	I Versuch Injektionsmaterial: I Präzipitataufschwemmung (Antimenschenserum + Menschenserum)					II Versuch Injektionsmaterial: II Präzipitataufschwemmung (I Antirinderserum + Rinderserum)					III Versuch Injektionsmaterial: III Präzipitataufschwemmung (II Antirinderserum + Rinderserum)							IV Versuch Injektionsmaterial: IV Präzipitataufschwemmung (III Antirinderserum + Rinderserum)				V Versuch Injektionsmaterial: V Präzipitataufschwemmung (IV Antirinderserum + Rinderserum)				VI Versuch Injektionsmaterial: VI Präzipitataufschwemmung (Antihammelserum + Hammelserum)					Kontroll 1. (für III Versuch) Injektionsmaterial: II Antirinderserum				Kontroll 2. (für IV Versuch) Injektionsmaterial: III Antirinderserum				Kontroll 3. (für V Versuch) Injektionsmaterial: IV Antirinderserum			
	1:10	1:100	1:1000	1:2000	1:10000	1:10	1:100	1:1000	1:2000	1:10000	1:10	1:100	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000	1:10	1:10	1:100	1:1000	1:10000	1:10	1:100	1:1000	1:10000	1:10	1:100	1:1000	1:2000	1:10000	1:10	1:100	1:1000	1:10000	1:10	1:100	1:1000	1:10000	1:10	1:100	1:1000	1:10000
Rinderserum	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	−	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
															15 Min.	30 Min.		5 Min	5 Min.	30 Min.		5 Min.	5 Min.	15 Min.				15 Min.			1 Std.											
Hammelserum	−	−	−	−	−	+	+	+	+	−	+	+	+	−	−	−	−	+	+	−	−	+	+	−	−	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
												15 Min.	30 Min.					5 Min.	15 Min.			5 Min.	5 Min.					10 Min.		15 Min.											
Menschenserum	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Kaninchenserum	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	+	+	−	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
																						5 Min.	5 Min.	1 Std.				5 Min.		10 Min.	1 Std.										
Katzenserum	−	−	−	−	−						±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Hundeserum	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Pferdeserum											±	−	−	−	−	−	−					−	−	−	−							−	−	−	−					−	−	−	−
Hühnerserum	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

Wie aus den Tabellen ersichtlich, ergaben die Antiseren, die durch mehrmalige Injektionen des Präzipitates geliefert wurden, für das vorher an der Präzipitatbildung beteiligte Antigenserum (1 Fall Menschenserum, 4 Fälle Rinderserum) starke Präzipitinreaktion und dieses Antiserum war so artspezifisch wie das durch Injektion des genuinen Serums gelieferte, während das Serum des mit Immunserum behandelten Kaninchens keine Präzipitinreaktion zeigte. Zwei von den Antiseren reagierten stark nicht nur gegen das Serum, welches sich an der Bildung des injizierten Präzipitates als Antigen beteiligte, sondern auch gegen die normalen Kaninchenseren. Also gewann ich das Präzipitinserum gegen das Antiserum sowie gegen das Antigenserum, welche beide an der Bildung des Präzipitates teilgenommen hatten.

Eigentlich wird das homologe Präzipitin d.h., Präzipitin gegen das arteigene Serum sehr selten gebildet. Schütze fand früher, dass das Serum eines von den Kaninchen, welche mit Kaninchenblut vorbehandelt waren, in 2 von 32 Kaninchenblutlösungen eine Präzipitinreaktion zeigte, eine Erscheinung, welche aber späterhin von Uhlenhuth und anderen Autoren trotz der umfangreichsten Untersuchungen nicht wieder beobachtet worden ist. Ich konnte von 5 mit Präzipitat behandelten Kaninchenseren 2 gewinnen, die durch Zusatz von homologem Serum deutliche Trübung gaben. Diese Tatsache lässt darauf schliessen, dass die Isopräzipitinbildung häufiger erfolgt, wenn ein homologes Serum in Form von Präzipitat einverleibt wird.

Das durch Immunisierung eines Huhnes mit Präzipitat gewonnene Antiserum reagierte ebenso gut auf Antigen (Rinderserum) und Antiserum (Kaninchenserum) und zeigte auch die Gruppenreaktion, wie das von Kaninchen gewonnene.

Nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen darf ich wohl behaupten, dass das Präzipitat bei der Präzipitinreaktion als Antigen wirken kann, und durch dessen Einspritzung sich ein Antiserum bildet, welches gegen jene beiden Seren, die sich bei der Bildung von eingespritztem Präzipitat als Antigen und Antiserum beteiligten, reagiert, und dass also das Präzipitat von beiden Bestandteilen: Antigen und Antikörper herrührt.

B. Anaphylaxie-Versuch mit Präzipitat als Antigen.

Zur Vorbehandlung wurde den Meerschweinchen die Präzipitataufschwemmung unter die Brusthaut injiziert. Nach etwa 3 Wochen spritzte ich ihnen das verdünnte, vorher bei der Präzipitatbildung als Antigen und Antiserum benutzte Serum, und zwar normales Rinder- und Kaninchenserum, in die freigelegte Jugularis ein. Ich fand, dass sie alle mit Anaphylaxie reagierten; dagegen zeigten nicht vorbehandelte Meerschweinchen keine anaphylaktischen Spmptome, ebenso wenig solche als Kontrolltiere dienenden Meerschweinchen, denen bei der Reinjektion ein andersartiges Serum, wie Katzen-, Pferde-, Menschen-und Hundeserum, eingespritzt wurde, und die erst mit normalem Rinderserum und dann mit normalem Kaninchenserum oder umgekehrt behandelt worden waren. Die genaueren experimentellen Ergebnisse sind aus folgenden Tabellen ersichtlich.

I. Versuch:

Zur Vorbehandlung wurden die Meerschweinchen mit 1.0 ccm 5 fach verdünnter III Präzipitataufschwemmung unter der Brusthaut geimpft. Die Reinjektion erfolgte 24 Tage später in die freigelegte Jugularis.

Tabelle III.

Meerschweinchen-Nummer	Körpergewicht in Gr.		Vorbehandlung	Reinjektion	Intervall	Symptome
	bei der Vorbehandlung	bei der Reinjektion				
No. 1	195	250	III Präzipitataufschwemmung (5 fach verdünnt) 1.0 c.c.	normales Rinderserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	24 Tage	Zittern, leichte Dyspnoe, Temperaturerniederung, erholt.
No. 2	183	240	do.	do.	do.	Dyspnoe, Krämpfe, Temperaturerniederung, erholt.
No. 3	190	240	do.	normales Kaninchenserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	do.	Dyspnoe, Temperaturerniederung, erholt.
No. 4	193	255	do.	do.	do.	Dyspnoe, Krämpfe, letal.
No. 5 (Kontroll I)	188	250	do.	normales Katzenserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	do.	nicht besonders.
No. 6 (Kontroll II)	202	265	do.	do.	do.	do.
No. 7 (Kontroll III)	165	205	—	normales Rinderserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	—	do.
No. 8 (Kontroll IV)	165	200	—	normales Kaninchenserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	—	do.

II. Versuch:

Zur Vorbehandlung wurden die Meerschweinchen mit 1.0 ccm I Präzipitataufschwemmung unter der Brusthaut geimpft. Die Reinjektion erfolgte 18 Tage später in die freigelegte Jugularis.

Tabelle IV.

Meerschweinchen-Nummer	Körpergewicht in Gr.		Vorbehandlung	Reinjektion	Intervall	Symptome
	bei der Vorbehandlung	bei der Reinjektion				
No. 9	255	323	II Präzipitataufschwemmung 1.0 c.c.	normales Rinderserum (10 fach verdünnt) 0.5 c.c.	18 Tage	Dyspnoe, Krämpfe, Temperaturerniederung, letal.
No. 10	190	235	do.	do.	do.	Dyspnoe Krämpfe, Temperaturerniederung, erholt.
No. 11	275	375	do.	normales Rinderserum (10 fach verdünnt) 0.8 c.c.	do.	Dyspnoe, Krämpfe, letal.
No. 12	200	260	do.	normales Kaninchenserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	do.	Dyspnoe, Krämpfe, letal.
No. 13	260	315	do.	normales Kaninchenserum (10 fach verdünnt) 0.5 c.c.	o.	Dyspnoe, Krämpfe, Temperaturerniederung, erholt.
No. 14	265	360	do.	normales Kaninchenserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	do.	do.
No. 15 (Kontroll I)	205	245	do.	normales Pferdeserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	do.	nicht besonders
No. 16 (Kontroll II)	250	310	do.	do.	do.	do.
No. 17 (Kontroll III)	—	250	—	normales Rinderserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	—	do.
No. 18 (Kontroll IV)	—	295	—	normales Kaninchenserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	—	do.
No. 7 (Kontroll V)	205	250	normales Rinderserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	do.	18 Tage	do.
No. 8 (Kontroll VI)	200	270	normales Kaninchenserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	normales Rinderserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	do.	do.

III. Versuch:

Zur Vorbehandlung wurden die Meerschweinchen mit 1.0 ccm IV Präzipitataufschwemmung unter der Brusthaut geimpft. Die Reinjektion erfolgte 20 Tage (in 2 Fällen 43 Tage) später in die freigelegte Jugularis.

Tabelle V.

Meerschweinchen-Nummer	Körpergewicht in Gr.		Vorbehandlung	Reinjektion	Intervall	Symptome
	bei der Vorbehandlung	bei der Reinjektion				
No. 19	285	320	IV Präzipitataufschwemmung 1.0 c.c.	normales Rinderserum (10 fach verdünnt) 0.7 c.c.	20 Tage	Dyspnoe, Temperaturerniederung, erholt.
No. 20	275	445	do.	normales Rinderserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	43 Tage	heftige Krämpfe, Dyspnoe, letal.
No. 21	260	315	do.	normales Kaninchenserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	20 Tage	Krämpfe, Dyspnoe, Temperaturerniederung, erholt.
No. 22	275	430	do.	do.	43 Tage	Krämpfe, Dyspnoe, Temperaturerniederung, erholt.
No. 23 (Kontroll I)	300	342	do.	normales Menschenserum (10 fach verdünnt) 1.2 c.c.	20 Tage	nicht besonders
No. 24 (Kontroll II)	295	360	do.	do.	20 Tage	do.
No. 25 (Kontroll III)	—	330	—	normales Rinderserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	—	do.
No. 26 (Kontroll IV)	—	330	—	normales Kaninchenserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	—	do.

IV. Versuch:

Zur Vorbehandlung wurden die Meerschweinchen mit 1.0 ccm V Präzipitataufschwemmung unter der Brusthaut geimpft. Die Reinjektion erfolgte 22 oder 23 Tage später in die freigelegte Jugularis.

Tabelle VI.

Meerschweinchen-Nummer	Körpergewicht in Gr. bei der Vorbehandlung	Körpergewicht in Gr. bei der Reinjektion	Vorbehandlung	Reinjektion	Intervall	Symptome
No. 27	300	377	V Präzipitataufschwemmung 1.0 c.c.	normales Rinderserum (10 fach verdünnt) 0.5 c.c.	22 Tage	Krämpfe, Dyspnoe, Temperaturerniedrigung, erholt.
No. 28	300	375	do.	normales Rinderserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	do.	Krämpfe, Dyspnoe, letal.
No. 29	295	350	do.	normales Kaninchenserum (10 fach verdünnt) 0.8 c.c.	23 Tage	Krämpfe, Dyspnoe, letal.
No. 30	300	360	do.	do.	do.	Krämpfe, Dyspnoe, Temperaturerniedrigung, erholt.
No. 31 (Kontroll I)	315	375	do.	normales Hundeserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	do.	nicht besonders
No. 32 (Kontroll II)	265	320	do.	do.	do.	do.
No. 33 (Kontroll III)	—	340	—	normales Rinderserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	22 Tage	do.
No. 34 (Kontroll IV)	—	305	—	normales Kaninchenserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	23 Tage	do.
No. 25 (Kontroll V)	330	380	normales Rinderserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	do.	do.	do.
No. 26 (Kontroll VI)	330	380	normales Kaninchenserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	normales Rinderserum (10 fach verdünnt) 1.0 c.c.	22 Tage	do.

Anm.: In den Fällen, da das Tier die Reinjektion überlebte, habe ich die Körpertemperatur im Mastdarm 5 Stunden lang in Abständen von 15 Minuten gemessen.

I. Versuch: Im Hauptversuche stellte ich eine Temperaturerniedrigung von 4.7°—5.9°C. innerhalb 30 Minuten nach der Injektion fest.

Nr. 1. Vor Injektion 37.5°C.. 30 Minuten nach der Injektion fällt die Temperatur schnell bis zu 32.7°C. ab, und steigt dann allmählich wieder auf. 4½ Stunden nach der Injektion zeigt sie 39.2°C..

Nr. 2. Vor Injektion 37.5°C.. 30 Minuten nach der Injektion fällt die Temperatur bis zu 32.8°C. ab, und steigt dann allmählich wieder auf.

Nr. 3. Vor Injektion 37.8°C.. 30 Minuten nach der Injektion fällt die Temperatur bis zu 31.8°C. ab, und steigt dann allmählich wieder auf.

In Kontrollversuchen zeigt die Temperatur keine merkliche Erniedrigung und zwar beträgt diese bei Nr. 5. und Nr. 8. nur 0.2°C.; bei Nr. 6. 0.4°C. und bei Nr. 7. 1.5°C..

II. Versuch: Im Hauptversuche stellte ich eine Temperaturerniedrigung von 3.0°–4.3°C. innerhalb 1 Stunde nach der Injektion fest.

Nr. 10. Vor Injektion 37.8°C.. 30 Minuten nach der Injektion fällt die Temperatur bis zu 33.5°C. ab, und steigt dann allmählich wieder auf.

Nr. 13. Vor Injektion 37.7°C.. Nach 15 Minuten 35.0°C.; nach 1 Stunde 34.7°C.. Alsdann beginnt die Steigung und nach 2½ Stunden ist die Höhe von 38.3°C. erreicht.

In Kontrollversuchen zeigt die Temperatur keine merkliche Erniedrigung und zwar beträgt diese bei Nr. 15., Nr. 16. und Nr. 8. 0.3°C.; bei Nr. 17. 1.3°C. und bei Nr. 18. 0.7°C.. Bei Nr. 7. steigt sie von Anfang an 0.5°C. auf.

III. Versuch: Im Hauptversuche stellte ich eine Temperaturerniedrigung von 3.3°–3.7°C. innerhalb 30 Minuten nach der Injection fest.

Nr. 19. Vor Injektion 37.7°C.. 30 Minuten nach der Injektion fällt die Temperatur schnell bis zu 34.0°C. ab, und steigt dann allmählich wieder auf.

Nr. 21. Vor Injektion 37.8°C.. 15 Minuten nach der Injektion fällt die Temperatur bis zu 34.5°C. ab, und steigt dann allmählich wieder auf.

Nr. 22. Vor Injektion 37.8°C.. 30 Minuten nach der Injektion fällt die Temperatur bis zu 34.5°C. ab, und steigt dann allmählich wieder auf.

In Kontrollversuchen zeigt die Temperatur keine merkliche Erniedrigung und zwar beträgt diese bei Nr. 23. 0.5°C.; bei Nr. 24. 1.5°C.; bei Nr. 25. 1.0°C. und bei Nr. 26. 0.3°C..

IV. Versuch: Im Hauptversuche stellte ich eine Temperaturerniedrigung von 4.0°–4.5°C. innerhalb 45 Minuten nach der Injektion fest.

Nr. 27. Vor Injektion 37.0°C.. 45 Minuten nach der Injektion fällt die Temperatur bis zu 32.5°C. ab, und steigt dann allmählich wieder auf.

Nr. 30. Vor Injektion 37.3°C.. Nach 15 Minuten 33.8°C.; nach 30 Minuten 33.3°C.. Alsdann beginnt die Steigung und nach 2½ Stunden ist die Höhe von 38.0°C. erreicht.

In Kontrollversuchen zeigt die Temperatur keine merkliche Erniedrigung und zwar beträgt diese bei Nr. 31. und Nr. 32. 0.8°C.; bei Nr. 33. und Nr. 26. 0.3°C.; bei Nr. 34. 0.2°C. und bei Nr. 25. 1.5°C..

Die Durchsicht der Tabellen zeigt, dass ein Präzipitat, durch Mischung von Antigen und Antikörper zustande gekommen, auch bei der Anaphylaxie als Antigen wirkt, gerade wie bei der Präzipitinreaktion. Meerschweinchen, die vorher mit Präzipitataufschwemmung behandelt worden sind, bekommen durch die Reinjektion der beiden bei Präzipitatbildung beteiligten Elemente—Antigen und Antikörper—typische Anaphylaxie.

Zusammenfassung.

Kurz zusammengefasst, ergeben die vorliegenden Untersuchungen folgendes:

1. Das durch Mischung von Antigen und Antiserum gebildete Präzipitat kann als Antigen zur Bildung neuen Präzipitins wirken, und so gebildetes Immunserum ergibt Präzipitinreaktion gegen die

beiden Seren, die bei der Bildung des injizierten Präzipitates die Rolle des Präzipitinogens und Präzipitins gespielt haben.

2. Die mit dem Präzipitat vorbehandelten Meerschweinchen zeigen bei Reinjektion von den an Präzipitatbildung beteiligten Seren, und zwar von Präzipitinogen und Präzipitinserum, anaphylaktische Symptome.

3. Daraus ersieht man, dass das Präzipitat durch Zusammentreten von zwei Seren, Präzipitinogen und Präzipitin, zustande kommt, also diese beiden im gebildeten Präzipitat enthalten sind.

Zum Schluss spreche ich meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Dr. M. Takayama, für seine Anregung und gütige Leitung bei dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank aus.

Literaturverzeichnis.

1. Pick, zitiert nach Kolle und Wassermanns Hb. (2) 2. 1913. S. 733.
2. Moll, Ueber Blutveränderungen nach Eiweissinjektionen. Hofmeisters Beitr. 4. 1903. S. 578.
3. Welsh u. Chapmann, Beitrag zur Erklärung der Präzipitinreaktion. Zschr. f. Immun. Forsch. 9. H. 4. S. 517.
4. Maragliano, Der Präzipitationsvorgang der Antikörper und seine Anwendung in der Pathologie. B. kl. W. 1904. Nr. 27. S. 725.
5. Dungern, Bindungsverhältnisse bei der Präzipitinreaktion. Zbl. f. Bakt. originale 34. Nr. 4. 1903. S. 355.
6. Lebranc, zitiert nach Kolle u. Wassermanns Hb. (2) 2. 1913. S. 733.
7. Jacoby, do.
8. Müller, Vergleichende Studien über die Gerinnung des Kaseins durch Lab und Laktoserum. Arch. f. Hyg. 44. 1902. S. 126.
9. Torikata, Die Koktopräzipitinogene und Koktoimmunogene. 1917.
10. Hauser, zitiert nach Maragliano, l.c.

Aus der oto-rhino-laryngologischen Klinik der Kaiserlichen Universität Kyushu zu Fukuoka, Japan. (Direktor: Professor Dr. Ino. Kubo.)

Experimentelle Untersuchung der Beschädigung des Gehoerorgans durch die Kongestion zum Kopfe.

von

Dr. **Taro Matsui.**

Direktor der Nanman-Igakudosklinik für Ohren- Nasen- und Halskranke zu Mukden.

(Mit 21 mikrophotographischen Abbildungen.)

Inhaltverzeichniss.

I. Einleitung.
II. Versuchstiere und Praeparation des Schlaefenbeins.
III. Eigene Fxperimente und deren Ergebnisse.
1. Erster Versuch: Kongestion, verursacht durch Durchschneidung der beiden Sympaticus am Halse.
A. Technik und Symptome.
B. Beschreibung der einzelnen Versuchstiere.
2. Zweiter Versuch: Kongestion, verursacht durch Anlegung der Gummischlauchsbinde am Halse.
A. Technik und Symptome.
B. Beschreibung der einzelnen Versuchstiere.
3. Dritter Versuch: Kongestion, verursacht durch Herabhaengen des Tiers.
A. Technik und Symptome.
B. Beschreibung der einzelnen Versuchstiere.

IV. Zusammenfassende Betrachtung.
1. Der Gehoergang und das Mittelohr.
2. Das innere Ohr.
A. Blutung.
B. Ganglienzellen und Nervenfasern.
C. Das Cortische Organ.
D. Membrana Reissneri, Ligamentum spirale und Stria vascularis.
E. Crista und Macula acustica.
V. Entwickelung der Veraenderungen.
VI. Vergleichung der Veraenderungen mit denen der Toxinwirkung.
VII. Resume.
Literatur.
Mikroskopische Abbildungen.

I. Einleitung.

Durch langanhaltende Kongestion zum Kopfe kann oft die Schaedigung des Gehoers bei Leuten, welche sich mit Glasblasen beschaeftigen oder mit Blechinstrumente spielen, verursacht werden. So berichtet Buerkner, dass bei drei Glasblaesern, welche ein leises, konstantes Singen hoerten, drei bis fuenf Wochen nach dem Aufhoeren des Glasblasens das Ohrgeraeusch bei allen drei Kranken verschwand, aber bei zweien sehr bald auftrat, nachdem sie die fruehere Beschaeftigung wieder aufgenommen hatte. Roepke macht aehnliche Beobachtungen.

Ich kann aber nichts ueber die hierbei sich abspielenden pathologischen Veraenderungen des Gehoerorgans in der Literatur auffinden. So erklaerten die beiden Autoren, dass ihre Faelle vielleicht durch transitorische Hyperaemie des Labyrinthes bedingt seien. Ich habe daher mit hohem Interesse experimentelle Untersuchung ueber sich hierbei abspielende Veraenderungen gemacht und bin mit positiven Ergebnissen beglueckt werden.

II. Versuchstiere und Praeparation des Schlaefenbeins.

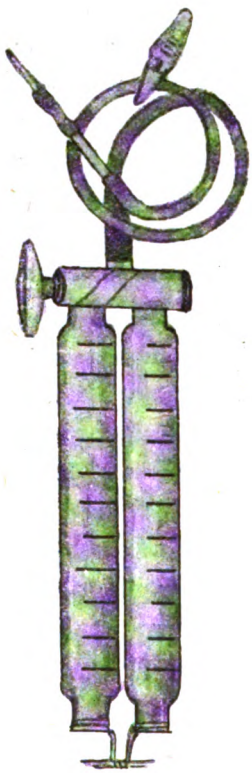
Als Versuchstiere habe ich ausschliesslich Meerschweinchen benutzt, weil ich bisher viele Schlaefenbeine dieser Tiere bei meinen anderen Experimenten untersucht, also viele Erfahrungen und viele Kenntnisse davon gehabt habe; auch schien es mir geeignet, viele von gleichem Stamme abstammende zu gewinnen. Bei den von mir benutzten Tieren wurde immer mittels des Preyerschen Versuches das Gehoer-resp. der Ohrmuschelreflex geprueft und sogar otoskopisch untersucht. Nur ganz gesunde Tiere wurden von mir benutzt.

Es ist nicht unnoetig zu sagen, dass bei der mikroskopischen Untersuchung des feinen zarten Gehoerorgans des Meerschweinchens nicht nur eine gute Vorbehandlung desselben, und zwar gute Fixation- sowie Praeparationsmethoden, sondern auch eine gute histologisch-technische Schulung unumgaenglich noetig ist. Um ganz sicher zu geben, ist es noch noetig waehrend der Praeparatanfertigung oft gesundes Gehoerorgan als Kontrolle anzufertigen und muss diese Kontrolle immer lebensfrisch sein. Wenn man in dieser Richtung keine Ruecksicht nimmt, wird das Versuchsresultat wegen der leicht auftretenden postmortalen resp. artifiziellen Veraenderungen des Gehoerorgans vollstaendig wertlos sein.

Als Fixation habe ich Injektionsmethode gewaehlt, durch welche ich bisher die Praeparate am idealsten angefertigt hatte.

Ich bemerke daher kurz: Das Tier wurde mittelst Aether oder Chloroform narkotisiert. Ich machte Hautschnitt entlang der Mittellinie des Sternums, draengte die Weichteile auseinander und loeste die Brustmuskeln ab. An der Seite des Brustbeins schnitt ich die Rippen beiderseits ab, schlug nach oben um. Nach Durchschneiden des Pericardiums wurde die linke Herzkammer mit zwei Fingern gefasst und in der Spitze mit schmalem Messer durchbohrt. Durch diese Bohrkanal wurde eine schmale Glaskanuele, welche durch Gummi mit zwei tubulierten Wasserflaschen verbunden wurde, bis in die Aorta vorgeschoben und durch eine Ligatur fixiert. Keine bemerkbare Blutung kam waehrend dieser Operation vor.

Zwei Wasserflaschen enthielten je koerperwarme Ringersche oder physiologische Kochsalz-Loesung und auch koerperwarme Fixationsfluessigkeit. Zuerst wurden die Blutgefaesse durch diese Kanuele mit Ringerscher oder physiologischer Kochsalzloesung ausgespuelt. War die Hauptmenge des Blutes durch die Gegenoeffnung, welche ich am rechten Vorhof legte, heraus, so trat nur die fast blass gewordene Ringersche Loesung (oder Kochsalzloesung) hervor.



Nach ausreichender Ausspuelung liess ich erwaermte Fixationsfluessigkeit folgen. Das Wechseln zwischen Ringerscher Loesung (oder physilogischer Kochsalzloesung) und Fixationfluessigkeit geschah durch ein Ventil, welches durch das Zuleitungsrohr mit jeder, die Fluessigkeit enthaltenden Flasche in Verbindung stand, und dementsprechend gedreht wurde. Man muss darauf achten, dass der Druck, unter dem die Fluessigkeiten eingetrieben werden, unter keinen Umstaenden 40 mm Hg. uebersteigt. Auf diese Weise gelang letztere gleichmaessig zu den Gefaessen des Labyrinthes und fixierte das ganze in lebensfrischem Zustand. Yoschii brauchte bei dieser Injektion die kuenstliche Athmung, die mir aber nicht noetig erschien. Man muss darauf achten, dass bei dieser Injektionsmethode, das Eindringen von Luftblasen auf das peinlichste vermeiden wird, da solche die feinen Gefaesse fuer die Injektionsfluessigkeit verstopfen.

Nach der Injektion wurden beide Schlaefenbeine zusammen vom Kopfe durch Loesung des Unterkiefers und des Halswirbels und durch Abschneiden des Schaedelknochens quer zwischen Auge und Ohr getrennt. Hirnmasse zwischen beiden Schlaefenbeine mit Kleinhirn zusammen, wurde gelassen. Nach Eroeffnung der Bulla tympanica wurde das Ganze in Fixationsfluessigkeit eingelegt. Fuer Eroeffnung der Bulla empfiehlt es sich die Pinzette zu brauchen. So machte ich erst ein kleines Loch sorgfaeltig mit der Scheere an der Wand von

Bulla und dann zerbrach mit der Pinzette stueckweise, bis es gross genug wurde. Mit dieser Methode kann man sicher ungluecklicke Nebenverletzung vermeiden.

Als Fixationfluessigkeit brauchte ich folgendes:

Muellersche Loesung	24,0
10% ige Formolloesung	75,0
Eisessig	1,0

Diese Fixationsfluessigkeit war immer frisch vor dem Gebrauch zubereitet worden. In dieser Fluessigkeit wurden die Objekte in einem fest geschlossenen Gefaesse hineingelegt. Anfangs wurde die Fluessigkeit taeglich, spaeter jeden dritten oder vierten Tag erneuert und so 4–5 Wochen lang fixiert. Dabei nahmen die Objekte eine dunkelgruene Farbe an. Diese Fixierungsfluessigkeit selbst faerbte sich nach längerer Zeit dunkelbraungruen. Auf den sich hierbei abspielenden chemischen Umsetzungsprozess kann ich nicht naeher eingehen, da hierueber die Untersuchungen noch nicht abgeschlossen sind. Dann wurden die Objekte zerlegt. Die Schaedeldecke wurde abgetragen und die Hirnmasse entfernt. Man muss darauf achten, Ganglion vestibulare nicht zu verletzen.

Nachhaertung in 70% igem dann in 96% igem und wieder in 70% igem Alkohol je 1–2 Tage.

Die Felsenbeine wurden alsdann in einer Loesung von 5% igem Formol mit 4% igem Acid. nitri. 3–5 Tage entkalkt. Darauf gruendliches Auswaschen waehrend zwei Tage oder noch laenger im fliessenden Wassrstrom.

Einige Schlaefenbeine wurden in folgender Fluessigkeit fuer 6 Tage osmiert.

Kali bichromat.	2,5
Acid. osmic.	0,5
Acid. acetic. glc.	3,0
Aq. dest.	100,0

Entwaesserung geschah durch Eintauchung je 2 Tage lang in steigendem Alkohol und im Aetheralkohol. Einbettung in waesserigem Celloidin 14 Tage, dann 7 Tage in glycerindickem, und zuletzt in honigartigem weitere 7 Tage.

Die Bloecke wurden in 80% igem Alkohol 2 Tage lang aufbewahrt und dann in Serienschnitte von 10–15 zerlegt.

Die Schnitte des Felsenbeins wurden in der Regel mit Haematoxylin-Eosin und mit van Giesonscher Loesung gefaerbt. Man

konnte mit dieser Faerbung sowohl allgemeine Veraenderungen, als auch die Struktur der Ganglienzellen und auch das Verhalten der Nisslschen Koerperchen gut untersuchen. Ich stellte manchmal die letzteren vermittelst Thioninfaerbung dar. Zur Darstellung der Markscheiden bediente ich mich der Eisenhaematoxylinfaerbung sowie hauptsaechlich der sekundaeren Osmirung nach Wittmaack. In einigen Faellen, wie vorher gesagt, osmirte ich im Stuecke.

III. Eigene Experimente und deren Ergebnisse.

Kongestion zum Kopfe wurde durch folgende drei verschiedene Methoden ausgefuehrt:

1. Durch Durchschneiden der beiden Sympaticus am Halse.
2. Durch Anlegung der Gummischlauchsbinde am Halse,
3. Durch Herabhaengen des Tiers.

Kongestion zum Kopfe beim Tiere konnte ich manchmal an der Roetung der Ohrmuscheln besonders bei weissbehaarten konstatieren.

Ich brauchte zu diesen Experimenten 22 gesunde Meerschweinchen, unter diesen wurden 6 Tiere als normale Kontrollpraeparate behandelt.

1. Erster Versuch. Kongestion, verursacht durch Durchschneidung der beiden Sympaticus am Halse.

A. Technik und Symptome.

Technik der Operation ist folgendes: Ich machte Hautschnitt am Halse entlang der Mittellinie in der Rueckenlage. Nach Abpraeparierung der Trachea suchte ich den Vagusstamm und fand zwischen Vagus und Carotis einen sehr feinen Sympaticusstamm, welcher mit Vagus in einer bindegewebigen Membrane verlief. Nach sorgfaeltiger Abtrennung beider, schnitt ich mit Scheere den Sympaticusstamm ab. Bei dieser Operation muss man darauf achten, den Vagusstamm nicht zu verletzen.

Nach Durchschneidung der beiden Sympaticusstaemme schloss ich die Wunde primaer.

Das Tier zeigte niemals nach der Durchschneidung der Nervenstaemme Abnormitaeten seines Verhaltens. Bei keinem Tiere wurden

Appetit und Ernaehrungszustaende waehrend des Experimentes gestoert.

Zu diesem Versuche gehoerten die Tiere wie nachstehende Tabelle zeigt :

Tabelle 1.

Tiere.	Gewicht.	Geschlecht.	Durchschneiden d. Sympaticus.	Preyer	Figur.
Nr. 2.	350 gr.	♂	Nach 3 Tagen.	+	—
Nr. 3.	320 gr.	♂	Nach 3 Tagen.	+	—
Nr. 5.	350 gr.	♂	Nach 5 Tagen.	+	11. 15.
Nr. 7.	350 gr.	♂	Nach 5 Tagen.	+	2. 8.

B. Beschreibung der einzelnen Versuchstiere.

Meerschweinchen Nr. 2.

Rechtes Ohr: Gehoergang und Mittelohr zeigten keine Abnormitaeten. Nirgends waren Ecchymosen sowie Blutungen nachweisbar.

Schnecke: Die knoecherne Labyrinthkapsel war intakt. Membrana Reissneri und tectoria waren intakt.

Die Form und die Zellenanordnung des Cortischen Organs wiesen in allen Windungen keine Besonderheiten auf. Die Zellen zeigten auch keine bemerkbaren Veraenderungen. Nirgends fand ich Blutung in beiden Treppen und im Ductus cochlearis.

Die Cochleargangliencellen im Rosenthalkanal zeigten keine Besonderheit. Nervus cochlearis im Stamm und in seinem Ast im Modiolus war normal. Nerven in der Lamina spiralis ossea waren intakt. Nervus vestibularis im Stamme und in seinen Verzweigungen war normal.

Vestibularapparat intakt.

Linkes Ohr: Gleich normal wie rechtes Ohr. Blutung und sonstige abnorme Fluessigkeitsansammerung waren ebenfalls nicht nachweisbar.

Schnecke und Vestibularapparat waren intakt.

Epikrise: Drei Tage nach Abschneiden der beiden Sympaticusstaemme am Halse, Preyersche Reaktion positiv. Veraenderung: Nirgends und Nichts.

Meerschweinchen Nr. 3.

Rechtes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr mit Gehoerknoecherchen waren intakt. Keine Blutung.

Schnecke: Die knoecherne Labyrinthkapsel war intakt. In beiden Trappen und Cochleargang fand ich weder Blutung noch Exsudatmasse.

Das Cortische Organ war in allen Windungen wenig veraendert, ohne wahrnehmbare Formveraenderung desselben. Die aeusseren Haarzellen waren leicht aufgequollen, doch waren die Kerne derselben normal. Die Deitersschen Zellen waren normal. Sonstige Zellenarten zeigten keine Veraenderungen.

Spiralganglienzellen waren hier fast normal. Nervenfasern des Nervus cochlearis waren hier nicht veraendert.

Membrana Reissneri und Corti waren normal, Ligamentum spirale, Stria vascularis und Membrana basilaris ebenso.

Sacculus, Utriculus und Bogengaenge zeigten keine Abnormitaet. Kein Bluterguss. Ganglion vestibulare mit Nervenfasern und Crista und Macula acustica waren normal.

Linkes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr intakt, Kein Bluterguss.

Schnecke: Wie beim rechten Ohr, fast normal. Von den Sinneszellen waren einige aufgequollen.

Epikrise: Drei Tage nach Durchschneidung der beiden Sympaticusstamme am Halse. Preyersche Reaktion noch erhalten. Veraenderungen: Es fand sich eine leichte Aufquellung der Sinneszellen.

Meerschweinchen Nr. 5. (Fig. 11. u. 15.)

Rechtes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren ganz intakt. Kein Blutextravasat in demmselben.

Schnecke: Die knoecherne Labyrinthkapsel war intakt. Blutungen in beiden Treppen und im Ductus cochlearis waren nicht zu beobachten, ausgenommen in den oberen resp. spitzen Windungen, wo man einige rote Blutkoerperchen vereinzelt sehen konnte, besonders an den unteren Wand der Scala tympani. (Fig. 11.) Im Ductus cochlearis fand man sie nicht.

Das Cortische Organ war in allen Windungen erhalten. Seine Zellen waren leicht alteriert. Die Haarzellen, innere sowie auch aeussere, waren geschrumpft, ihre Kerne aber waren normal. Deitersche Zellen waren hier und da leicht aufgequollen. Sonstige Zellenarten zeigten nur geringe und unbedeutende Veraenderungen. Pfeiler waren gut erhalten und normal. In den Tunnelraeumen fand man keine abnorme Masse, und Tunnelfasern darin waren nachweisbar. Basalmembran war normal, ebenso Membrana Reissneri und Corti.

In dem Ligamentum spirale und in der Umgebung des Ganglion spirale sah man geschlaengelte dilatierte Labyrinthgefaesse ohne Blutkoerperchen. Bluterguss im Gewebe nicht nachweisbar. Diese Gefaessdilatation war in den oberen Windungen deutlicher als in den unteren.

Die Cochleargangliencellen im Canalis Rosentali waren hier deutlich beschaedigt, besonders die distal liegenden. (Fig. 15.) Die Zellen zeigten viel Schrumpfung des Protoplasmas mit zackigen Einrissen, Veraenderung bezw. Verschwinden der Nisslschen Koerperchen. Nervus cochlearis im Stamme und sein Ast im Modiolus zeigten keine Veraenderungen. Nervenfasern im Lamina spiralis ossea waren leicht beschaedigt. Die Fasern waren durch Osmium teils mehr oder weniger schwarz gefaerbt und geschlaengelt.

Sacculus, Utriculus und Bogengaenge waren normal. Crista und Macula acustica waren intakt. Nervus vestibularis und Ganglion vestibulare waren normal.

Linkes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Blutung darin nicht nachweisbar.

Schnecke: Die Labyrinthkapsel war intakt. Gefaesse waren hier auch viel dilatiert und geschlaengelt, aber nirgends Bluterguss.

Cortisches Organ war hier auch in allen Windungen normal gestaltet, die Haarzellen aber waren mehr oder weniger veraendert. Die Veraenderungszustaende waren sehr aehnlich wie beim rechten Ohr.

Die Cochleargangglienzellen waren hier auch in allen Windungen alteriert. Die Veraenderungen waren identisch, wie ich sie im rechten Ohr bemerkte.

Nervenfasern des Nervus cochlearis waren in der Lamina spiralis ossea alteriert. Vestibularapparat mit seinen Nervenelementen war intakt.

Epikrise: Fuenf Tage nach Durchschneidung der beiden Sympaticusstaemme am Halse. Preyersche Reaktion war noch vorhanden. Veraenderungen: Geringes Auswandern der roten Blutkoerperchen in den oberen Windungen der rechten Schnecke. Peripherische Cochlearnervenelemente waren leicht veraendert.

Meerschweinchen Nr. 7. (Fig. 2. u. 8.)

Rechtes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Kein Bluterguss in demselben

Schnecke: Die knoecherne Labyrinthkapsel war intakt.

Dilatierte und geschlaengelte Gefaesse fand ich hier und da im Ligamentum spirale und an der Umgebung des Ganglion spirale. Nur in den spitzen Windungen waren wenige rote Blutkoerperchen in der Skala tympani nachgewiesen.

Das Cortische Organ behielt ursprüngliche Form und Hoehe, doch zeigten die Zellen Alteration. Die aeusseren Haarzellen waren geschrumpft. Bei einigen wurden ihre Grenze undeutlich. Zellkern war teils schwach verfaerbt. Deitersche Zellen waren auch aufgequollen. Sonstige Zellen zeigten keine besondere Veraenderungen. Die obig benannten Veraenderungen konnte ich mehr in oberen Windungen konstatieren. Membrana Reissneri und Corti waren normal.

Die Ganglienzellen in dem Rosenthalschen Kanal waren in allen Windungen deutlich alteriert besonders stark in den distal liegenden. Es gab unregelmaessig geformte Zellen mit der Schrumpfung des Protoplasmas und mit abnormem Verhalten oder Verschwinden der Nisslschen Koerperchen.

Nervus cochlearis im Stamme und in seiner Verzweigung im Modiolus zeigten nichts Besonderes. Nervenfasern in der Lamina spiralis ossea und auch in der centripetalen Strecke des Ganglion spirale zeigten Veraenderung. Sie bestand in der Schnuerung, in verschiedener Verfaerbbarkeit und in geschlaengeltem Verlauf der Nervenfasern.

Sacculus, Utriculus und Bogengaenge waren intakt. Macula und Crista waren ebenso intakt. Vestibularganglienzellen mit Nervus vestibularis in dem Zweige zur Crista zeigten keine Veraenderung.

Linkes Ohr. Der Gehoergang und das Mittelohr waren frei von Veraenderung.

Schnecke: Die Schnecke zeigte ganz aehnliche Alteration wie ich es beim rechten Ohr erkannt. Rote Blutkoerperchen in den oberen Windungen wurden auch hier gefunden.

Cortisches Organ zeigte keine bedeutende Formveraenderung doch seine Zellen bes. die Haarzellen alterierten wie beim rechten Ohr.

Spiralganglienzellen mit Nervenfasern in der Lamina spiralis ossea waren ebenso alteriert, wie rechts.

Ganzer Vestibularapparat mit seinen Nervenelementen war intakt.

Epikrise: Fuenf Tage nach Durchschneidung der beiden Sympaticusstaemme am Halse. Preyersche Reaktion war noch vorhanden. Veraenderungen: Labyrinthgefaesse waren dilatiert. In der spitzen Windung sah man geringe Blutung in der Scala tympani der beiden Ohren und auch ganz gering im Bogengang des rechten Ohres. Unbedeutende Veraenderungen zeigten sich in den Cochlearnervenzellen und in den Sinneszellen des Cortischen Organs.

2. Zweiter Versuch. Kongestion, verursacht durch Anlegung der Gummischlauchlauchsbinde am Halse.

A. Technik und Symptome.

Ich legte dem Tiere Gummischlauchsbinde um den Hals herum so an, dass es waehrend der Schnuerung noch normal athmen und normal fressen konnte. Anfaenglich legte ich die Binde nur am Tage, und nicht nachts, an.

Die Tiere, alle gesund, zeigten keine deutliche Ernaehrungsstoerungen waehrend des Versuches. Nach laengerem Versuche wurde die Preyersche Reaktion aufgehoben. Manchmal besonders an weissbehaarter Ohrmuschel, fand ich Venendilatation.

B. Die Beschreibung der einzelnen Versuchstiere.

Zu diesem Versuch gehoeren die Tiere, wie die Tabelle zeigt und bei welchen die Schnuerungsdauer verschieden war. Wie schon erwaehnte, war die Schnuerung bei Nr. 9 u. 8 nur am Tage, die uebrigen waehrend der ersten 2 Wochen am Tage, spaeter Tag und Nacht.

Tabelle. 2.

Tiere	Gewicht	Geschl.	Versuchsdauer	Prever's Reakt.	Gewicht n. Versuch	Figur
Nr. 9	350	♂	6 Tage	+	350	
Nr. 8	325	♂	13 Tage	+	300	
Nr. 11	350	♂	30 Tage	--		4. 5 9. 12. 13. 18 21.
Nr. 12	350	♂	33 Tage	--	420	3. 16.
Nr. 13	350	♂	35 Tage	--	415	19.

Meerschweinchen Nr. 9.

Linkes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Keine Blutung in demselben.

Schnecke: Die knoecherne Labyrinthkapsel war intakt. Die Form und Zellenanordnung des Cortischen Organs wiesen in allen Windungen keine Besonderheiten auf. Die Sinneszellen waren hier fast normal. Membrana Reissneri und Corti, und Ligamentum spirale waren intakt. Beide Skalen und Ductus cochlearis enthielten keine abnorme Masse. Ihre Form war normal.

Spiralganglienzellen zeigten sich auch fast normal, an der Umgebung derselben sah man dilatierte Kapillaren. Nervus cochlearis war auch unveraendert.

Der Vestibularapparat zusammen mit seinen Nervenelementen war vollkommen intakt.

Rechtes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr intakt. Es war frei von Blutung.

Schnecke und ganzer Vestibularapparat sammt zugehoerigen Nervenelementen waren wie beim linken Ohre normal.

Dilatation der Labyrinthgefaesse war zu konstatieren.

Epikrise: Sechs Tage lang Gummischlauchsbinde am Halse, aber nur am Tage, in der Nacht nicht. Preyersche Reaktion noch vorhanden.

Veraenderungen waren nirgends nachweisbar. Nur Dilatation der Gefaesse waren zu konstatieren.

Meerschweinchen Nr. 8.

Linkes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Man fand keine Blutung.

Schnecke: Die knoecherne Labyrinthkapsel war intakt. Bluterguss in den Skalen und im Ductus cochlearis nicht vorhanden. Dilatierte Gefaesse fanden wir wie in anderen Faellen im Ligamentum spirale, an der Umgebung des Ganglion spirale etc.

Das Cortische Organ war in allen Windungen nicht veraendert. Einige Haarzellen in den oberen Windungen waren geschrumpft, sonstige Zellen waren intakt. Membrana Reissneri und Corti intakt. Nirgends fand ich Plasmakuegelchen.

Ganglienzellen des Nervus cochlearis im Rosenthalschen Kanal waren leicht veraendert. Einige besonders distal liegende zeigten Formveraenderung durch Schrumpfung des Protoplasmas. Bei diesen waren Nisslsche Koerperchen als groebere Schollen um den Kern herum sichtbar. Nervus cochlearis im Stamme und seine Verzweigung im Modiolus waren intakt. Die im Lamina spiralis ossea liegenden waren wenig veraendert.

Sacculus, Utriculus und Bogengaenge waren intakt. Die Haarzellen der Cristen und Maculen waren groessenteils unveraendert. Nervenelemente waren auch intakt.

Rechtes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren normal. Es fand sich keine Blutung.

Schnecke: Die knoecherne Labyrinthkapsel war intakt. Bluterguss in Skalen und im Cochleargang war nicht nachweisbar. Dilatierte Blutgefaesse befanden sich hier und da im Ligamentum spirale, in der Membrana basilaris und in der Umgebung des Ganglion spirale. Bluterguss im Gewebe war aber nicht nachzuweisen.

Das Cortische Organ hatte normale Form und gewoehnliche Hoehe. Die Haarzellen waren geschrumpft. Stützzellen aufgequollen. Tunnelfasern noch erhalten. Pfeil

war normal gerichtet. Sonstige Zellen des Cortischen Organs waren normal. Plasmakuegelchen waren nicht vorhanden.

Ganglienzellen des Nervus cochlearis waren leicht veraendert. Einige zeigen hier auch die Schrumpfung des Protoplasmas. Nisslsche Koerperchen wurden in diesen als groebere Schollen um den Kern gefunden. Nervus cochlearis im Stamm und seine Zweige im Modiolus waren normal. Bei den Durchtrittsstellen der Nervenfasern durch die feinen Knochenkanaelchen zum Ganglion spirale und in der Lamina spiralis ossea, waren die Fasern geschlaengelt, und ebenso veraendert wie ich es im linken Ohr bestaetigt fand.

Sacculus, Utriculus und Bogengaenge waren frei von Veraenderungen. Ganglion vestibulare und Nervus vestibularis waren normal. Von den Haarzellen in Cristen und Maculen waren einige leicht aufgequollen.

Epikrise: Gummischlauchsbinde am Halse waehrend 13 Tage. Preyersche Reaktion war noch vorhanden. Veraenderungen bei beiden Ohren fast gleich. Es fanden sich leichte Veraenderungen in den Sinnesepithelien, den Spiralganglienzellen und in den Nervenfasern in der Lamina spiralis ossea. Die Veraenderungen waren mehr in den oberen Windungen sichtbar. Gefaessdilatation konnte ich im Ligamentum spirale und in der Umgebung des Ganglion spirale konstatieren.

Meerschweinchen Nr. 11. (Fig. 4. 5. 9. 12. 13. 18. 21.)

Diesem Tiere wurde der Gnmmischlauch am Halse waehrend 30 Tage angelegt. Am Morgen des 30sten Tages war Preyersche Reaktion schon erloeschen. Um 10 Uhr wurde das Tier ploetzlich unruhig. Nystagmus dabei nicht deutlich. Ich fixierte sofort nach voriger Methode ganz gut. Ernaehrung des Tieres wurde waehrend des ganzen Verlaufs nicht gestoert.

Linkes Ohr! Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Hier konnte ich keine Blutung erkennen. Gehoerknoecherchen waren normal. Foramen ovale zeigt keine Besonderheit. Fenestra rotunda war im allgemeinen deutlich vorgewoelbt.

Schnecke: Die knoecherne Labyrinthkapsel war intakt. Eine merkwuerdige Veraenderung war Blutungen in der Schnecke. Im Bogengang fand ich auch Bluterguss, an den Cristen, aber viel weniger. Rote Blutkoerperchen fuellten beide Skalen bes. in den oberen Windungen, waehrend sie nur wenig an der Fenestra rotundum gefunden wurden. Im Ductus cochlearis fand ich keine Blutung. An der Spitze des Modiolus sah man auch hier und da zerstreut Blutkoerperchen zwischen Nervenfasern. Im Ligamentum spirale fand ich keine Blutung, aber deutliche Gefaessdilatation. Blutung war reichlicher in der Scala tympani als in der Scala vestibuli vorhanden. (Fig. 4)

Die Form des Cortischen Organs war in allen Windungen fast nicht veraendert. Seine Zellen waren beschaedigt worden. Die Haarzellen waren bald leicht, bald schwer, in allen Windungen veraendert. Handelt es sich um leichten Grad des Schadens, so quollen aeussere Haarzellen vereinzelt oder saemmtlich auf. Bei schweren Veraenderungen zeigte sich Schrumpfung, doch keine deutliche Differenzierung der einzelnen Zelle. Der Zellkern bei diesen war atropfiert und unregelmaessig geformt. Die Deitersschen Zellen wurden hier dicker, ihr Kern war manchmal nach unten verlagert. Hensensche und Claudiussche Zellen waren leicht aufgequollen, doch hatten sie ihre eigentliche Form nicht verloren. Pfeil zeigte keine Deformation. Tunnelfasern konnte man noch kon-

statieren. Membrana Corti schien etwas aufgequollen. In der spitzen Windung zeigte sie sich cysteraertig aufgequollen. (Fig. 12.) Stria vascularis war hyperaemisch.

Die Veraenderungen der Spiralganglienzellen waren sehr augenfaellig. Bei schwacher Vergroesserung sahen die Zellen aufgelockelt zu sein aus. Sie zeigten bald Formveraenderung, Veraenderung bezw. Verschwinden der Nisslschen Koerperchen, bald Auftreten von Vakuolen in der Zelle: bei einigen auch deutliche Alteration des Kerns und des Kerngeruestes, und sogar Zerfall des Zellenleibes und des Kerns. (Fig. 18) Diese Zellenveraenderungen waren in allen Windungen deutlich bemerkbar. Cochlearnervenfasern zeigten degenerative Atrophie. Dieselbe beschraenkte sich mehr auf die Nervenfasern in der Lamina spiralis ossea, in dem Ganglion spirale und auf die Durchtrittsstellen der Nervenfasern durch die feinen Kanaelchen zum Ganglion spirale, waehrend die des Hauptstammes nicht veraendert war. Die Markscheide war teils zerklueftet, schien haeufig unterbrochen und hatte oft sogar ein perlschnuerartiges Aussehen. Diese kolbigen Verdickungen der Markscheide faerbten sich durch Osmium vielfach intensiver schwarz. (Fig. 21.)

Utriculus und Sacculus waren normal. Im Bogengang sah man geringe Blutung an der Crista. (Fig. 9.) Die Haarzellen der Crista und Macula waren veraendert, aber viel leichter als die des Cortischen Organs. Einige Vestibularganglienzellen zeigten die Schrumpfung des Protoplasmas und das abnorme Verhalten der Nisslschen Koerperchen. Nervenfasern waren fast unveraendert.

Rechtes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Fenestra rotunda war hier auch wie auf der linken Seite vorgewoelbt.

Schnecke: Die knoecherne Labyrinthkapsel war intakt. Bei diesem Praeparat sah ich auch merkwuerdige Blutung in beiden Skalen, doch weniger als wie es auf der linken Seite der Fall war. Blutung war hier auch reichlicher in den oberen Windungen als in den unteren, Im Modiolus fand ich auch wenige Blutextravasat zwischen Nervenfasern an der Spitze. (Fig. 12) Gefaessdilatation war auch erkennbar.

Das Cortische Organ hatte seine Form nicht veraendert, doch seine Zellen waren hier auch bedeutend beschaedigt. Das Verhalten der Veraenderungen war dem identisch, was ich auf der linken Seite bestaetigt fand.

Die Cochleargangliencellen waren hier auch bedeutend beschaedigt. Der Befund war im allgemeinen dem auf der linken Seite beobachteten sehr aehnlich. Zerfall der Zellen war hier auch zu finden. Nervenfaserzerfall konnte ich mit Osmiumpraeparate hier auch feststellen. Dieser war aber identisch, wie ich es auf der linken Seite schon beschrieben hatte.

Sacculus, Utriculus und Bogengaenge waren alle intakt. Blutung in dem Vestibularaparat war auch hier wie auf der rechten Seiten zu konstatieren. Die Haarzellen der Crista und der Macula waren an dieser Seite wenig veraendert. Vestibularganglienzellen und Nervenfasern waren hier sehr aehnlich wie die der rechten Seite, veraendert.

Epikrise: Anlegung der Gummischlauchsbinde am Halse waehrend 30 Tage. Am Morgen des 30sten Tages wurde das Tier ploetzlich unruhig und sofort fixiert. Preyersche Reaktion war schon nicht mehr vorhanden. Veraenderungen: Bemerkbare Blutung in der Schnecke. In beiden Treppen sah man Blutung, doch im Ductus cochlearis nicht. In beiden Trppen war sie reichlicher in der Scala tympani als in der Scala vestibuli. Auch reichlicher in den oberen resp. spitzen Windungen als in den unteren. Von beiden Ohren war

im linken reichlicher. Im Modiolus fand ich die Blutung auch im Gewebe in der Spitze. Im Bogengang war Blutung zu konstatieren, doch ganz gering.

Zellen des Cortischen Organs waren veraendert, und zwar waren die Haarzellen am bedeutendsten beschaedigt. Sonstige Zellenarten waren mehr oder weniger beschaedigt.

Spiralganglienzellen waren bedeutend in allen Windungen beschaedigt. Nervenfasern waren in der Peripherie affiziert. Peripherischer Vestibularapparat war sehr gering beschaedigt.

Meerschweinchen Nr. 12. (Fig. 3. 6.)

Linkes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Ich fand keine Blutung darin.

Schnecke: Die Labyrinthkapsel war intakt. Wenige rote Blutkoerperchen waren in den oberen Windungen bes. in der Scala tympani. Bemerkbare Blutung wie beim vorigen Tier konnte ich bei diesem nicht konstatieren.

Die Form des Cortischen Organs war in allen Windungen noch erhalten. Doch zeigten die Zellen desselben Alteration. Die Haarzellen waren geschrumpft und atrophiert, oft fanden sich an ihrer Stelle vereinzelte, blassgefaerbte, zarte Massen. Der Kern derselben war meist veraendert, d.h. er war geschrumpft und blass gefaerbt. Deitersche Zellen waren dicker aufgeblaeht, viele hatten ihre ursprüngliche Form veraendert. Hensensche Zellen waren auch aufgequollen. Claudiussche Zellen waren etwas aufgequollen und in einigen schleppte der Kern nach oben, doch war ihre eigenliche Form erhalten. Man sah solche Veraenderungen in allen Windungen und zwar in den oberen Windungen. Plasmakuegelchen nirgends nachweisbar.

Cortische Membran schien an ihrem freien Rande etwas aufgequollen. Ligamentum spirale und Stria vascularis zeigten keine besondere Veraenderung.

Viele Cochleargangliencellen zeigten in allen Windungen Veraenderungen. Sie gaben sich hier zu erkennen, in Schrumpfung des Protoplasmas, in Veraenderung bezw. Verschwinden der Nisslschen Koerperchen und bei einigen auch in deutlicher Veraenderung des Kerns und des Kerngeruestes. Einige waren schon zerfallen.

Utriculus und Sacculus waren intakt. Haarzellen der Macula und der Crista waren auch veraendert, sie waren deutlich geschrumpft. Einige Zellen der Ganglion vestibulare waren auch unregelmaessig geformt. Nisslsche Koerperchen in solchen Zellen waren geschwollt oder fast verschwunden.

Nervenfaserzerfall mit Osmiumpraeparate konnte ich hier wie beim vorigen Fall (Nr. 11.) feststellen. Er beschraenkte sich hier auch bei dem Cochlearnerv mehr auf die Nervenfasern in der Lamina spiralis ossea, in dem Ganglion spirale und in den Durchtrittsstellen der Nervenfasern durch die feinen Knochenkanaelchen zum Ganglion spirale, waehrend der Hauptast des Nervus hier auch nicht veraendert war. Die Zustaende der Alteration waren sehr aehnlich wie die im vorigen Fall beschriebenen. Nervenfasern des Nervus vestibularis waren auch in den Cristen leicht veraendert.

Rechtes Ohr. Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Blutung war nicht vorhanden.

Schnecke: Alle Praeparate zeigten sehr aehnliche Bilder wie ich auf der linken Seite konstatieren konnte. So waren die Haarzellen, Deitersche und Hensensche Zellen mehr und weniger beschaedigt. Claudische Zellen waren am geringsten beschaedigt.

Die Blutung in den Treppen war aber in den oberen resp. spitzen Windungen, wie auf der anderen Seite, gering nachweisbar. Plasmakuegelchen hier auch nicht nachweisbar.

Nervenfasen mit den Ganglienzellen des Ganglion spirale zeigten dieselben Veraenderungen wie auf der linken Seite.

Vestibularapparat mit seinem Nervenelement zeigte gleiche Veraenderungen wie auf der linken Seite.

Epikrise: Anlegung des Gummischlauchs am Halse 33 Tage lang. Preyersche Reaktion war erloeschen. Veraenderungen: Keine merkwuerdige Blutung. In den oberen Treppen fand ich wenige, zerstreut an der Wand liegende, rote Blutkoerperchen. Gefaessdilatation im Labyrinth. Veraenderung am peripherischen Neuron des Nervus cochlearis war am deutlichsten. Stützzellen des Cortischen Organs waren mehr oder weniger veraendert. Vestibularapparat mit seinen Nervenelementen zeigte geringfuegige Veraenderung.

Meerschweinchen Nr. 13. (Fig. 19.)

Saemmtliche Praeparate beider Ohren zeigten sehr aehnliche doch ausgepraegtere Bilder wie ich bei dem vorigen Fall (Nr. 12.) konstatieren konnte. So waren die Schnecke und der Vestibularapparat beschaedigt. Die Veraenderungen waren also bedeutender in ihren Nervenelementen. In der Schnecke waren die Ganglienzellen in Rosentalschem Kanal stark beschaedigt. Die Veraenderungen der Nervenfasern beschraenkten sich in der Lamina spiralis ossea, im Genglion spirale und in den Durchtrittsstellen der Nervenfasern durch die feinen Knochenkanaelchen zum Ganglion spirale.

Die Form und die Hoehe des Cortischen Organs waren in allen Windungen kaum erhalten. Die Zellen derselben waren identisch mit dem vorigen Fall (Nr. 12.) veraendert, jedoch im allgemeinen viel staerker: So verschwanden Haarzellen und Deitersschen Zellen ihre eigentliche Form und an ihrer Stelle sah man amorphe mit Eosin faerbbare Masse mit schlecht verfaerbtem Kerne. Hensensche und Claudiussche Zellen waren staerker als beim vorigen Fall affiziert.

Wenige rote Blutkoerperchen waren hier auch in den oberen Windungen der Schnecke nachweisbar. Noch geringe Lymphocyten wurden darin gefunden.

Geringfuegige Veraenderung im Vestibularapparat war hier auch zu konstatieren.

Epikrise: Anlegung des Gummischlauchs am Halse 35 Tage lang. Preyersche Reaktion war fast erloschen. Veranderungen: Alle Bilder waren dem vorigen Fall sehr aehnlich (Nr. 12.), aber nur intensiver. Leichte Labyrinthitis.

3. Dritter Versuch. Kongestion, verursacht durch Herabhaengen des Tiers.

A. Technik und Symptome.

Das Tier wurde so herabgehaengt, dass es nur mit seinen

Vorderbeinen mit dem Boden des Kaefiges in Beruehrung stand, waehrend seine Hinterbeine zusammen an das Dach des Kaefiges fest gebunden waren. Wenn man die vorderen Beine dabei nicht dem Boden beruehren laesst, wie ich es anfaenglich durchfuehrte, so wird das Tier bald abgeschwaecht, und kann einem langandauernden Versuch nicht widerstehen.

Die Herabhaengung des Tieres wiederholte ich zweimal taeglich, einmal vormittags und einmal nachmittags und drei bis vier Stunden im ganzen an einem Tage.

Waehrend des Versuches war bei keinem Tiere eine Stoerung des Ernaehrungszustandes, noch seiner sonstigen Lebensweise eingetreten.

B. Beschreibung der einzelnen Tiere.

Zu diesm Versuch gehoerten die Tiere wie die Tabelle zeigt und bei welchen die Herabhaengungsdauer verschieden war.

Tabelle 3.

Tiere	Gewicht	Geschl.	Dauer des Versuchs	Preyer's Reaktion	Gewicht n/ Versuch	Figur
Nr. 15	300	♂	10 Tage	+	300	
Nr. 17	310	♂	18 Tage	+	315	
Nr. 19	350	♂	26 Tage	—	370	
Nr. 20	370	♂	33 Tage	—	400	6.
Nr. 21	370	♂	40 Tage	—	405	7.14.

Meerschweinchen Nr. 15.

Rechtes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Kein Exsudat.

Schnecke: Die knoecherne Labyrinthkapsel war normal. Die Form der Treppen des Cochleargangs und des Cortischen Organs war normal. Die Zellen des Cortischen Organs waren intakt. Nervenelementen waren ebenfalls frei von Veraenderungen.

Vestibularapparat mit seinen Nervenelementen war gesund. Nirgends fand ich Blutung.

Linkes Ohr: Gesund wie das rechte. Nirgend fand ich auch auf dieser Seite Blutung.

Epikrise: Herabhaengung 10 Tage lang. Preyersche

Reaktion noch vorhanden. Keine Veraenderung.

Meerschweinchen. Nr. 17.

Rechtes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Keine Blutung.

Schnecke: Saemmtliche Praeparate zeigten auch hier keine Veraenderung. Auch waren die Zellen des Cortischen Organs und die Nervenelemente frei von Veraenderung.

Vestibularapparat war auch gesund.

Linkes Ohr: Gesund wie das rechte. Nirgends fand ich auch auf dieser Seite Blutung.

Epikrise: Herabhaengung 18 Tage lang. Preyersche Reaktion noch vorhanden. Keine Veraenderung.

Meerschweinchen. Nr. 19.

Rechtes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Keine Blutung.

Schnecke: Die knoecherne Labyrinthkapsel war intakt. Emigration der roten Blutkoerperchen in der Skala tympani in den oberen Windungen vereinzelt nachweisbar. Labyrinthgefaesse waren deutlich dilatiert.

Das Cortische Organ zeigte keine Formveraenderung. Doch waren seine Zellen alteriert. Haarzellen waren bald aufgequollen, bald geschrumpft, sogar zeigte einige keine scharfe Grenze mehr. Deitersche Zellen waren auch bedeutend aufgequollen. Einigen verschwanden ihre Stützfasern. Hensensche und Claudiussche Zellen waren fast intakt. Die obigen genannten Veraenderungen des Cortischen Organs waren in allen Windungen zu konstatieren, aber staerker in den oberen Windungen als in den unteren.

Membrana Corti zeigte keine Veraenderung. Tunnel war erhalten. Membrana Reissneri war normal.

Spiralganglienzellen zeigten in allen Windungen mehr oder weniger Veraenderungen. So gab es Zellen mit Schrumpfung des Protoplasmas, mit der Veraenderung resp. Verschwinden der Nisslschen Koerperchen, auch mit leichter Veraenderung des Kerns. Doch war nirgends der Zerfall des Zellenleibs und des Kerns zu konstatieren. Nervenfasern waren in Lamina spiralis ossea leicht veraendert.

Sacculus, Utriculus und Bogengaenge zeigten keine Abnormitaeten. Doch waren die Sinneszellen an der Crista und Macula acustica leicht veraendert. Vestibularnerv war intakt.

Linkes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Keine Blutung.

Schnecke: Die knoecherne Labyrinthkapsel war intakt. Wenige rote Blutkoerperchen in den spitzen Windungen wurden an dieser Seite ebenfalls nachgewiesen. Gefaessdilatationen waren hier auch erkennbar.

Cortisches Organ waren gut erhalten, doch zeigten die Zellen Veraenderungen welche dem rechten Ohr sehr aehnlich waren. Haarzellen waren am bedeutendsten veraendert.

Membrana Corti war hier fast intakt.

Spiralganglienzellen waren hier auch ziemlich bedeutend beschaedigt. Die Beschaedigungszustaende waren denen auf der rechten Seite sehr aehnlich.

Vestibularapparat mit seinen Nervenelementen war fast unveraendert.

Epikrise: Herahaengung waehrend 26 Tage. Preyersche Reaktion: Spur. Veraenderungen: Geringfuegige Blutung in den

oberen Windungen. Dilatation der Labyrinthgefaesse. Veraenderung des peripherischen Cochlearneurons. Mehr oder weniger Veraenderung der Stützzellen des Corti'schen Organs. Die Veraenderung war im allgemeinen bedeutender in oberen Windungen als in den unteren.

Meerschweinchen. Nr. 20. (Fig. 6.)

Rechtes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Keine Blutung.

Schnecke: Die knoecherne Labyrinthkapsel war intakt. Bemerkbare Blutung in Treppen nicht nachzuweisen. Nur geringe rote Blutkoerperchen wurden zerstreut in der Scala tympani in den oberen Windungen nachgewiesen. Einige rote Blutkoerperchen waren auch im Gewebe in der Spitze des Modiolus nachweisbar. Auch waren einige Lymphocyten in Treppen vorhanden. In dritter Windung in der Scala vestibuli fand ich geringe wolkige, mit Haematoxylin wenig faerbbare Masse: dies erinnert an leichter Labyrinthitis.

Cortisches Organ zeigte keine Foerm- und Hoehenveraenderung. Seine Zellen waren aber alteriert. Die am schwersten affizierten waren die Haarzellen. Sie waren aufgequollen, manchmal wurden ihre Grenze unscharf und unklar, so dass eine wolkige amorphe Masse mit Kern an ihrer Stelle nachgewiesen wurde. Deiterssche Zellen waren aufgequollen. Manchmal schwer degeneriert und mit degenerierten Haarzellen zusamman, wurden sie eine amorphe Masse. Hensensche und Claudiussche Zellen waren auch aufgequollen. Ihr Kern verschleppte oft nach oben. Pfeil war erhalten, schien aber hier und da mehr gedrueckt zu seien. Plasmakuegelchen nirgends nachweisbar.

Die obigen genannten Veraenderungen in den oberen Windungen bedeutender als in den unteren. Cortische Membran war in dritter Windung auf das Cortische Organ gedrueckt, sonst normal gerichtet.

Spiralganglienzellen waren in allen Windungen veraendert. Die veraenderten Zellen waren mit Schrumpfung des Protoplasmas und mit Verschwinden der Nisslschen Koerperchen sowie mit Veraenderung des Kerns und des Kerngerüstes erkennbar. Nervenfasern waren in der Lamina spiralis ossea und im Ganglion spirale veraendert.

Sacculus, Utriculus und Bogengaenge waren intakt. Einige Sinneszellen der Macula und Crista waren aufgequollen. Vestibularganglienzellen mit Nervenfasern waren unveraendert.

Linkes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Keine Blutung in demselben.

Schnecke: Die knoecherne Labyrinthkapsel war intakt. Wenige Blutkoerperchen waren hier auch in den oberen Windungen nachweisbar, auch geringe Lymphocyten. Gefaessdilatationen erkennbar.

Das Cortische Organ hatte normale Form und normale Hoehe. Seine Zellen waren veraendert, aehnlich wie beim rechten Ohr.

Spiralganglienzellen waren in allen Windungen mehr oder weniger veraendert. Mit schwacher Vergroesserung waren sie wie bei der rechten Seite bunt und gelockert zu sehen. Einzelne Veraenderungszustaende waren mit dem rechtem Ohr identisch.

Vestibularapparat mit seinen Nervenelementen waren wie beim rechten Ohr gering veraendert.

Epikrise: Herabhaengung 33 Tage lang. Preyersche Reak-

tion nicht mehr deutlich. Veraenderungen: Blutung, obwohl gering war, in den oberen Windung nachweisbar. Gefaessdilatationen. Bedeutende Veraenderungen des peripherischen Cochlearneurons. Veraenderung der Stützzellen des Cortischen Organs. Leichte Labyrinthitis. Leichte Veraenderungen des peripherischen Vestibularneurons.

Meerschweinchen Nr. 21. (Fig. 7. 14.)

Rechtes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Kein Bluterguss in demselben.

Schnecke: Die knoecherne Labyrinthkapsel war intakt. Bedeutende Blutung wurde nirgends nachgewiesen, doch in den Treppen der oberen Windungen fand ich geringe rote Blutkoerperchen. In der Skala tympani in den mittleren Windungen fand ich geringe mit Haematoxylin verfaerbte hyaline Masse. Lymphocyten waren darin hier und da zu konstatieren. Dilatierte Blutgefaesse waren nachweisbar. Einige rote Blutkoerperchen fand ich auch im Gewebe in der Spitze des Modiolus.

Das Cortische Organ behielt kaum noch seine eigentliche Form und Hoehe. Doch waren seine Zellen stark alteriert. Haarzellen und Deiterssche Zellen waren zusammen zerstoert, und an ihrer Stelle amorphe, mit Eosin verfaerbte Masse mit blass gefaerbtem und unregelmaessigem Kerne. Diese Veraenderung war fast in allen Windungen zu konstatieren. Hensensche Zellen waren bes. in den oberen Windungen stark aufgequollen. Bei einigen verschwand die einzelne Grenze. Claudiussche Zellen waren auch besonders in den oberen Windungen aufgequollen, doch ihre einzelne Grenze war noch konstatierbar. Nirgends fand ich Plasmakuegelchen. Membrana Corti war hier und da besonders in mittleren Windungen auf das Cortische Organ gedrueckt. Membrana Reissneri war fast intakt. Stria vascularis hyperaemisch. Ligamentum spirale war etwas schwach verfaerbt.

Spiralganglienzellen schienen mit schwacher Vergroesserung in allen Windungen gelockert und bunt. Es gab solche veraenderte Zellen, mit Formveraenderung, Verschwinden der Nissl'schen Koerperchen, Vakuolen in der Zelle, Schrumpfung des Kerns und Zerfall des Zellenleibes und des Kerns. Die Nervenfasern waren auch in der Lamina spiralis ossea, in dem Ganglion spirale, in den Durchtrittsstellen der Nervenfasern durch die feinen Kanaelchen zum Ganglion spirale und in der Spitze des Modiolus veraendert.

Sacculus, Utriculus und Bogengaenge zeigten keine Abnormitaeten. Einige Sinneszellen der Cristen und Maculen waren leicht veraendert. Sie quollen auf. Einige Vestibularganglienzellen waren leicht veraendert.

Linkes Ohr: Der Gehoergang und das Mittelohr waren intakt. Keine Blutung darin nachweisbar.

Schnecke: Auch hier war keine bemerkenswerte Blutung nachweisbar, nur waren in oberen Windungen in beiden Treppen wenige rote Blutkoerperchen erkennbar. Geringe mit Haematoxylin verfaerbte hyaline Masse mit darin zerstreuten Lymphocyten nachweisbar, Einige rote Blutkoerperchen fand ich auch wie rechts im Gewebe in der Spitze des Modiolus.

Das Cortische Organ behielt ebenfalls wie im rechten Ohr, seine Form und seine Hoehe. Die Zellen desselben waren veraendert. Die Veraenderungen waren denen wie ich sie auf der anderen Seite beschrieben hatte, identisch. So waren die Haarzellen und

Deiterssche Zellen schwer veraendert. Plasmakuegelchen hier auch nicht nachweisbar.

Spiralganglienzellen waren auch hier in allen Windungen alteriert. Schon mit schwacher Vergroesserung sah man, dass sie gelockert waren, auch gab es solch veraenderte Zellen wie ich sie auf der rechten Seite fand. Nervenfasern waren ebenso veraendert wie rechts.

Die Befunde in dem Vestibularapparat waren denjenigen rechts fast identisch.

Epikrise: Herabhaengung waehrend 42 Tage, Preyersche Reaktion war erloeschen. Veraenderungen: Wenige Blutung in den oberen Windungen. Die Veraenderungen in der Schnecke und auch in dem Vestibularapparat waren fortgeschrittene Form des vorigen Falls (Nr. 20.). Labyrinthitis vorhanden.

IV. Zusammenfassende Betrachtung.

Bei saemmtlichen Versuchen unter I. II. und III. konnte ich im allgemeinen die Veraenderung im Gehoerorgan konstatieren und zwar dieselbe um so bedeutender, je laenger das Tier waehrend des Versuches der Kongestion ausgesetzt war.

Im Nachstehenden werde ich die Veraenderung der einzelnen Organ naeher beschrieben.

1. Der Gehoergang und das Mittelohr.

Bei allen Tieren blieb der Gehoergang frei von Veraenderung.

Im Mittelohr fand ich auch keine Alteration. Keine Blutung in demselben. Gehoerknoecherchenkette bleibt intakt. Keine Laesion im Foramen ovale und in der runden Membrane. Bei einigen, bei welchen die Blutung oder Labyrinthitis bedeutend war, entstand die Vorwoelbung der runden Membrane. (z. B. Nr. 11, Nr. 19.)

2. Das innere Ohr.

A. Blutung.

Die Labyrinthgefaesse sind in vielen Faellen erweitert und geschlaengelt. Solche Gefaesse sind meist im Ligamentum spirale, an der Umgebung des Ganglien spirale und selten in der Basalmembran zu finden. Bei langem Versuche resp. langer Kongestion zum Kopfe kann mehr oder weniger Blutung in dem inneren Ohr entstehen. So konnte ich bei den Tiere Nr. 5. 7. 11. 12. 13. 19. 20. 21. mehr oder weniger Blutung im Labyrinth nachweisen. (Sehe Fig. 4. 5. 6. 7. 11. 12. 13. 14.)

Die Blutung ist immer in der Schnecke und bei einigen (Nr. 11. 5.) im Bogengang vorhanden, ist aber in letzterem in der Umgebung der Crista acustica sehr gering. (Fig. 8. 9.) In der Schnecke ist die

Blutung reichlicher in den oberen Windungen. In vielen kann ich sie nur in den oberen resp. spitzen windungen finden. In Nr. 11. ist die Blutung am bemerkbarsten. Unter zwei Treppen ist im allgemeinen reichlicher in der Scala tympani als in der Scala vestibuli. Im Cochleargang finde ich sie niemals.

Die Blutung kann auch im Gewebe (meist in der Spitze des Modiolus und in der wurzelgegend der Lamina spiralis ossea) konstatiert werden. (Nr. 11. 20. 21. etc.)

B. Ganglienzellen und Nervenfasern.

Ueberblicken wir die gefundenen Veraenderungen in allen Praeparaten, so ist zunaechst hervorzuheben, dass das Protoplasma der Zelle des Ganglion spirale und selten des Ganglion vestibulare in erster Linie davon befallen wird und in ihm wieder vorwiegend die chromatische Substanz, die Nisslschen Koerperchen selbst.

In bezug auf Intensitaet, welche in Abhaengigkeit der Dauer der Kongestion steht, moechte ich die Veraenderungen in leichter, mittelschwerer und schwerer einteilen. Die schwer veraenderten moechte ich als durch lang aufstehende Kongestion hinstellen.

Die Veraenderungen der Spiralganglienzellen bestehen in Formveraenderung der Zelle, in der Veraenderung bezw. im Verschwinden der Nisslschen Koerperchen, in deutlicher Alteration des Kerns und des Kerngeruestes, selten im Auftreten der Vakuolen in der Zelle und endlich im Zerfall des Zellenleibs und des Kerns. Ich konnte in einem Gehoerorgan solche verschiedene Veraenderungen der Ganglienzellen erkennen.

Die Formveraenderungen der Zelle treten verhaeltnismaessig schon fruehzeitig mit leichter Beschaedigung auf und sind ausserordentlich deutlich zu erkennen. Waehrend die normale Ganglienzelle deutlich runde Konturen aufweist und sie umgebender Huelle dicht anliegt, zeigt die veraenderte Zelle stets zackige Umrisse, die dadurch hervorgerufen sind, dass sich das Protoplasma stellenweise zurueckzieht, waehrend es an anderen Stellen mit umgebender Huelle adhaerent bleibt, so dass nun die ganze Zelle statt der ovalen bezw. kreisrunden Form, die sie unter normalen Verhaeltnissen zeigte, ein sternfoermiges bezw. unregelmaessig zackiges Aussehen nimmt.

Die Veraenderung im Protoplasma der Zelle selbst giebt sich vorwiegend zu erkennen durch die Alteration der Nisslschen Koerperchen. So lange sie nur leicht beschaedigt sind, treffen wir sie

zusammengeballt, entsprechend der Formveraenderung der Zelle unregelmaessig gelagert und vielfach auffallend intensiv gefaerbt. Sehr bald aber verlieren die Koerperchen die Faehigkeit, den Farbstoff intensiv an sich zu reissen und loesen sich in das Protoplasma der Zelle mehr und mehr erkennbar auf. Das Protoplasma der Zelle erscheint dann annaehernd homogen, meist etwas missfaerbig.

Mit dem Schwund der Nisslschen Koerperchen geht vielfach Hand in Hand das Auftreten von Vakuolen in der Zelle. Vakuolen koennen zwei oder mehr in einer Zelle auftreten.

Der Kern der Zelle veraendert sich bei schwerer Alteration der Zelle, Sie giebt sich zu erkennen in Einschnuerung der Kernmmembrane, so dass sie ein mehr maulbeerfoermiges Aussehen annimmt, und in mehr oder weniger vollem Schwund des Kerngeruestes, was ihm ein fast homogenes oder gleichmaeassig koerniges Aussehen verleiht, bis sich schliesslich Kern und Protoplasma der Zelle zu einem unregelmaessig geformten, struckturlosen, oft auffallend intensiv gefaerbten Klumpen verschmelzen. (Vergleiche Fig. 15. 16. 18!)

Die Veraenderungsbilder der Vestibularganglienzellen sind ebenso wie bei der Spiralganzellen. Doch kommen die Veraenderungen viel seltener und immer leichter vor. (Vergleiche Fig. 19.)

Die Nervenfasern sind auch Veraenderung unterworfen. Dieselbe ist sehr deutlich bei den Tieren welche lang im Versuche stehen, nachzuweisen. Die Markscheide der Nervenfaser erscheint stark zerklueftet, haeufig unterbrochen, weist nicht mehr die Form der normalen Markroehre auf, sondern laesst zwischen taillenfoermigen Einschnuerungen stark gequollene Partien erkennen, die sich oft perlschnuerartig aneinander reihen. Die kolbigen Verdickungen der Markscheide faerben sich dann durch Osmium vielfach schwarz, was mir darauf hinzudeuten scheint, dass sich bereits eine Zersetzung des Myelins in Fette einleitet. Unzweifelhaften pathologischen Nervenzerfall finde ich bei manchen Tieren welche unter langem Versuch standen. (z. B. Nr. 11. 12. 13. 19. 20. 21.) Die Veraenderungen der Nervenfasern beschraenkten sich bei dem Nervus cochlearis auf die in der Lamina spiralis ossea, im Ganglion spirale und in den Durchtrittsstellen der Nervenfasern durch die feinen Knochenkanaelchen zum Ganglion spirale, waehrend der Hauptast noch keine Veraenderung darbietet. Die Nervenfasern des Nervus vestibularis sind selten affiziert. Die Veraenderungsbilder dieses Nerves sind denen, wie ich sie bei dem Nervus cochlearis beschrieben habe, gleich, doch sind sie hier leicht.

C. Das Cortische Organ.

Ausgesprochene Formveraenderung resp. vollstaendige Atrophie des Cortischen Organs koenne ich nicht bei allen Tieren nachweisen. Alle Cortischen Organe behielten fast eigntliche Form und fast normale Hohehe. Aber ihre Zellen waren mehr oder weniger veraendert, und zwar ist die Veraenderung in den Haarzellen am deutlichsten

Die Haarzellen werden fruehzeitig affiziert. So gab es Tiere bei welchen nur diese Zellen unter den Zellen des Cortischen Organs Veraenderungen darbieten. (z. B. Nr. 3. 5. etc.) Die aeusseren Haarzellen sind im allgemeinen staerker veraendert als die innere, und zwar die aeusserst liegende unter den aeusseren immer ausgesprochen. Ich fand, dass z. B. bei dem Tier Nr. 11. (Fig. 12.) die aeusserste Zelle schon ihre ursprüngliche Form in toto verloren hatte und auch der Kern deform wurde, waehrend bei den anderen ihre Strucktur noch kaum sichtbar blieb.

Die Deitersschen Zellen sind auch in manchen Praeparaten mit der Veraenderung der Haarzellen mehr oder weniger veraendert. Die Veraenderung zeigt meist Aufquellung. Schwer affiziert, werden ihre Grenzen unscharf und mit degenerierten Haarzellen zusammen, werden sie eine wolkige amorphe Masse mit deformen Kernen.

Hensensche Zellen sind meist leichter als die Deitersschen Zellen in einem Praeparat affiziert. So giebt es solch veraenderte Zellen mit Aufquellung, doch sind ihre Grenze meistens noch nachweisbar.

Claudiussche Zellen werden immer am leichtesten unter den Zellen des Cortischen Organs veraendert. Sie sind aufgequollen mit Verschleppung des Kerns nach oben.

Pfeil ist meistens normal erhalten. Bei z. B. Nr. 20 und Nr. 21. wo Labyrinthitis nachweisbar war, ist Pfeil etwas gedrueckt zu sehen. Tunnel hat keine abnorme Masse. Tunnelfasern bleiben meist erhalten.

Sonstige Teile des Cortischen Organs sind fast frei von Veraenderung geblieben.

Plasmakuegelchen konnte ich niemals nachweisen.

D. Membrana Corti und Membrana basilaris.

Membrana Corti blieb bei allen Tieren normal erhalten. Bei einigen welche unter langer Kongestion standen, sieht man Aufblaehung an ihrem Rand (Tier Nr, 11. 20. 21. etc. Fig. 12. 14.) oder

auf das Cortischen Organ gedrueckt (Nr. 20. 21. etc. Fig. 6. 7.). Bei einigen auch unter langer Kongestion, schlaegte sie nach oben, bes. in den oberen Windungen um. (Wie Fig. 6. 7.) Ablocsung der Membran konnte ich niemals sehen.
Basalmembran ist in allen Praeparaten intakt.

E. Membrana Reissneri, Ligamentum spirale und Stria vascularis.

Lageveraenderung oder Brechung der Membrana Reissneri konnte ich niemals konstatieren. Bei einigen, wo Labyrintis vorhanden ist, wird leichte Aufquellung und Entspannung der Membran in kleiner Strecke nachgewiesen. (Sehe Fig. 4. 5. 7.)

Ligamentum spirale zeigt in allen Praeraten keine bemerkbare Veraenderung. Seine Gefaesse sind, wie erwaehnt, dilatiert und geschlaengelt.

Stria vascularis bleibt bei allen intakt.

F. Crista acustica und Macula acustica.

Die Haarzellen der Crista und Macula zeigen in einigen Faellen, wo lange Kongestion angewendet wurde, Aufquellung resp. Schrumpfung, niemals aber bedeutenden Zerfall der Zellen. Stützzellen sind mehr oder weniger, entsprechend der Veraenderung der benachbarten Haarzellen, aufgequollen. (Fig. 9.)

V. Entwickelung der Veraenderungen.

Blutung: Langanhaltende Kongestion kann, wie schon erwaehnt, endlich Blutung im inneren Ohr verursachen. Blutung ist fruehzeitig und bemerklich in der Schnecke aufgetreten. Im Vestibulum kommt sie selten und immer gering vor.

Die Blutung in der Schnecke ist in beiden Treppen sichtbar, der Cochleargang ist aber immer davon frei. Die Blutung in beiden Treppen ist staerker in den oberen Windungen als in den unteren. Beim Tier Nr. 11. ist die Blutung reichlich, aber in meisten Faellen in den oberen Windungen erkennbar. Bei Nr. 11. und anderen sieht man noch Blutung im Gewebe nach der Spitze des Modiolus.

Das Auftreten der Blutung zuerst in der Spitze oder in den oberen Windungen der Schnecke ist Tatsache und wird dieselbe durch die anatomische Blutversorgung der Schnecke noch bewiesen.

Die Blutung im Vestibularapparat ist, wie gesagt, selten und in der Umgebung der Crista vorhanden.

Veraenderung: Die genaue Beobachtung der Entwickelung des vorliegenden pathologisch-anatomischen Prozesses, wie er sich uns bei vergleichenden Studien aller Praeparate zu erkennen giebt, klaert uns dann darueber auf, dass die Veraenderung zunaechst in den Nervenelementen seinen Anfang nimmt.

So leiden in der Schnecke zuerst die Nervenzellen, Nervenfasern und Sinneszellen, dann sekundaer das Cortische Oragan. Noch scheinen die Veraenderungen im allgemeinen in den oberen resp. spitzen Windungen anzufangen. Es ist ausserdem interessant zu beobachten, dass die aeusseren Haarzellen im allgemeinen staerker als die innere affiziert werden, und zwar wird die aeusserst liegende frueher beschaedigt.

Die Blutung und die Veraenderungen sind immer staerker in der Schnecke aufzutreten, waehrend der Vestibularapparat nur selten und leicht beschaedigt wird.

VI. Vergleichung meiner Resultate mit denen der Toxinwirkung.

Vergleichen wir jetzt die Ergebnisse meiner Versuche mit den Resultaten der Toxinwirkung auf das Gehoerorgan, welche Wittmaack, Haike, Blau, u. A. mit verschiedenen Toxinen (Chinin, Salizylsaeurenpraeparate, etc.) bearbeitet haben, so kann ich viel Aehnlichkeit finden. Dieselbe Autoren stimmen darin ueberein, dass bei der Toxinwirkung die Nervenelemente in der Schnecke anfangs beschaedigt werden. Ueber die Staerke der Beschaedigung in der Cochlearspindel ist die Anordnung und Dosierung des Toxins bei diesen Autoren verschieden. Diese Tatsache ist meinen Resultaten sehr aehnlich.

Ich finde noch, dass bei der Toxinwirkung degenerative Veraenderungen in den drei Abschnitten des Endneurons des Nervus cochlearis immer staerker auftreten, waehrend der Nervus vestiburalis nur selten und immer geringer beschaedigt ist. Dieses ungleiche Angegriffen-werden beider Nerven konnte ich auch bei meinen Versuchen konstatieren.

Bei der Toxinwirkung aber scheinen die Veraenderungen mehr heftiger in den unteren Windungen der Schnecke als in den oberen zu

sein, waehrend meine Resultate gerade das Gegenteil zeigen, wie ich es im vorigen Kapitel beschrieben habe.

VII. Résumé.

1. Kongestion zum Kopfe wird durch drei verschiedene Methoden (Abschneiden der beiden Sympaticusstaemme am Halse, Anlegung der Gummischlauchsbinde am Halse und Herabhaengen des Tieres) verursacht.

2. Durch Kongestion zum Kopfe wird die Stauung im inneren Ohr verursacht, und koennen Blutung und Schaedigung darin entstehen.

3. Blutung tritt hauptsaechlich in der Schnecke auf, in dem Vestibularapparat ist sie selten und immer gering.

4. Die Blutung in der Schnecke faengt meistens in den oberen resp. spitzen Windungen an.

5. Die Beschaedigung des inneren Ohres durch Kongestion tritt zuerst in den Nervenelementen auf.

6. Die Beschaedigung resp. Veraenderung in der Schnecke faengt in ihrem peripherischen Neuron (Sinneszellen, Nervenfasern und Ganglienzellen) an, dann sekundaer das Cortische Organ.

7. Die Veraenderungen in der Schnecke sind in oberen resp. spitzen Windungen, ebenso wie die Blutung, ausgesprochener aufgetreten.

8. Die Veraenderungen in der Schnecke sind immer staerker und bedeutender als die im Vestibularapparat aufgetreten.

9. Die pathologischen Veraenderungen des peripherischen Neurons bestehen aus:

a. Degenerative Zerfallserscheinungen der Sinneszellen des Cortischen Organs und selten der Macula und Crista acustica bestehen in der Schrumpfung und in der Deformation resp. dem Zerfall und im Degenerationsprozess des Kerns.

b. Degenerative Zerfallserscheinungen der Ganglienzellen zeigen sich in der Formveraenderung der Zelle mit der Schrumpfung des Protoplasmas, in Veraenderung resp. Verschwinden der Nisslschen Koerperchen, im Auftreten der Vakuolen in der Zelle, in der Alteration des Kerns und des Kerngeruestes und endlich im Zerfall des Zellenleibes und des Kerns.

c. Degenerative atrophische resp. segmentierende Veraenderung der Nervenfaser, welche bei dem Nervus cochlearis in der Lamina spiralis ossea, im Ganglion spirale und in der Durchtrittsstelle der Nervenfaser durch die feinen Knochenkanaelchen zum Ganglion spirale auftreten.

10. Die Angriffweise durch Toxin auf das Gehoerorgan hat viele Aehnlichkeit mit meinen Resultate. So sind auch bei meinen Versuche die Nervenelementen zuerst beschaedigt.

Zum Schlusse spreche ich Herrn Prof. Dr. Ino. Kubo, fuer guetige Unterstutzung bei dieser Arbeit meinen besten Dank aus.

Literatur.

1. Roepke; Die Berufskr. des Ohres und der ob. Luftwege. 1902.
2. Buerkner; Arch. f. Ohrenh. Bd. 21. S. 177.
3. Gradenigo; Schwartzesches Handb. d. Ohrenh.
4. Wittmaack; Zur histopath. Unters. d. Gehoerorgans mit bes. Beachtg. d. Darstell; d. Fett- u. Myelin-Subst. Zeitschr. f. O. Bd. 51. S. 148.
5. Wittmaack; Markscheidendarstell. u. s. w. Arch. f. O. Bd. 61.
6. Wittmaack; Beitr. z. Kenntn. d. wirk. d. Chinins auf d. Gehoerorg. Pfluegersche Arch. Bd. 95. S. 209.
7. Wittmaack; Ueb. exp. degnerat. Neuritis d. Hoernerven. Zeitschr. f. O. Bd. 51. S. 161.
8. Blau; Experim. St. ueb. d. Veraend. im Gehoerorg. nach Vergift. m. Salicylsaeurem Natr. Arch. f. O. Bd. 61. S. 220.
9. Haike; Exp. Unters. z. Kenntn. d. Wirk. d. Natr. salicyl. u. s. w. Arch. f. O. Bd. 63. S. 78.
10. Blau; Exp. Stud. ueb. d. Wirk. d. Sol. arsen. Fowl. auf d. Gehoerorg. Arch. f. O. Bd. 65.
11. Nakamura; Exp. Unters. ueb. d. Einwirk. d. Aethl- u. Methyl-Alk. a. d. Gehoerorg. Passow's Beitr. Bd. 8. S. 41.
12. Yoshii; Exp. Unters. ueb. d. Schaed. d. Gehoerorg. d. Schalleinw. Zeitschr. f. O. Bd. 58. S. 201.
13. Beck; Exp. Unters. ueb. d. Einfl. v. Bakterientoxin u. Gifte a. d. Gehoerorg. Zeitschr. f. O. Bd. 68.
14. Bruehl; Histol. Labyrinthbef. d. Normalhoerend. Passow's Beitr. Bd. 5.
15. Siebenmann; Grundz. d. Amatom. u. Path. d. Taubstummheit. 1904.
16. T. Matsui; Exp. Unters. d. Professionsschw. Zeitschr. d. japan. O. R. L. Bd. 24.
17. T. Matsui; Exp. Unters. d. Schalleinw. a. d. Gehoerorg. ibd'a.

Mikrophotographische Abbildungen.

Fig. 1. Normale Schnecke eines intravital durchspuehlten Meerschweinchens. Vergr. 43x.
Fig. 2. Schnecke des Meerschweinchens Nr. 7. Fuenf Tage nach Durchschneidung der Sympaticus. 2te und 3te Windung. Vergr. 43x.
Fig. 3. Schnecke des Meerschweinchens Nr. 12. Anlegung des Gummischlauchsbinde am Halse 33 Tage lang. Obere zweite u. obere dritte Windung. Vergr. 43x.
Fig. 4. Linke Schnecke des Meerschweinchens Nr. 11. Anlegung der Gummischlauchsbinde 30 Tage lang. Vergr. 24x.
Fig. 5. Rechte Schnecke gleiches Tieres. Gleiche Vergr.
Fig. 6. Schnecke des Meerschweinchens Nr. 20. Herabhaengung 33 Tage lang. Vergr. 24x
Fig. 7. Schnecke des Meerschweinchens Nr. 21. Herabhaengung 40 Cage lang. Vergr. 24x
Fig. 8. Crista acustica des Meerschweinchens Nr. 7. Fuenf Tage nach Durchschneidung der Sympaticus. Vergr. 172x
Fig. 9. Crista acustica des Meerschweinchens Nr. 11. Anlegung der Gummischlauchsbinde 30 Tage lang. Vergr. 172x.
Fig. 10. Normales Corti'sche Organ. Vergr. 172x.
Fig. 11. Corti'sches Organ in der Spitzenwindung der Schnecke des Meerschweinchens Nr. 5. Fuenf Tage nach Durchschneidung der Sympaticus. Vergr. 172x.
Fig. 12. Cortisches Organ in der Spitzenwindung der linken Schnecke des Meerschweinchens Nr. II. Anlegung des Gummischlauchs 30 Tage lang. Vergr. 172x.
Fig. 13. Cortisches Organ der zweiten Windung der gleichen Schnecke. Vergr. 172x.
Fig. 14. Cortisches Organ der Spitzen Windung von Fig. 7. Vergr. 172x.
Fig. 15. Ganglion spirale in der dritten Windung der Schnecke des Meerschweinchens Nr. 5. Fuenf Tage nach Durchschschneidung der Sympaticusstaemme. Vergr. 300x.
Fig. 16. Ganglion spirale in der zweiten Wiudung von Fig. 3. Vergr. 300x.
Fig. 17. Normale Ganglienzellen. Vergr. 530x.
Fig. 18. Ganglienzellen in der dritten Windung des Meerschweinchens Nr. 11. Anlegung des Gummischlauchs 30 Tage lang. Vergr. 530x.
Fig. 19. Vestibularganglienzellen des Meerschweicnchens Nr. 13. Anlegung der Gummischlausbinde 35 Tage. Vergr. 300x.
Fig. 20. Normale Nervenfasern in Lamina spiralis ossea. Vergr. 265x.
Fig. 21. Nervenfasern in der Lamina spiralis ossea von Fig. 13. Vergr. 265x.

Faerbung: Fig. 1.-19. Haematoxylin-Eosinfaerbung.
Fig. 20.-21. Sekundaere Osmierung.

Fig. 3.

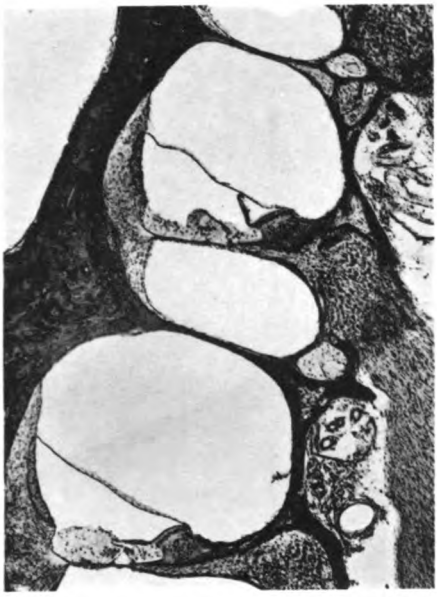


Fig. 1.

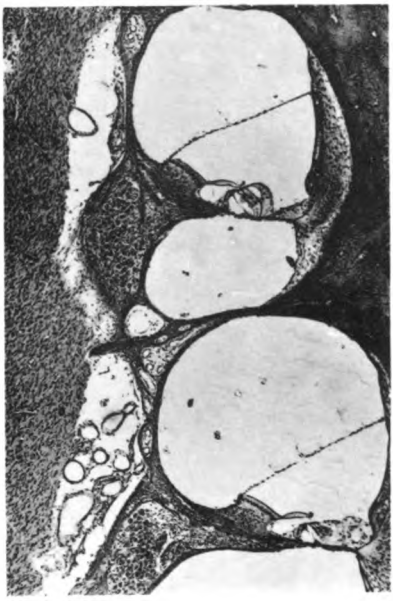


Fig. 4.

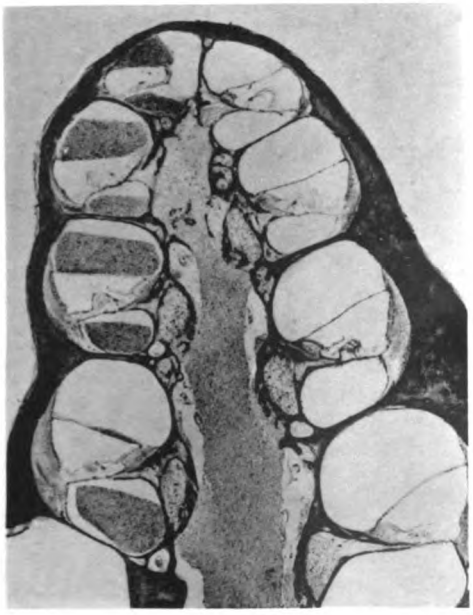


Fig. 2.

UNIV. OF CALIFORNIA

Tafel II.

Fig. 5.

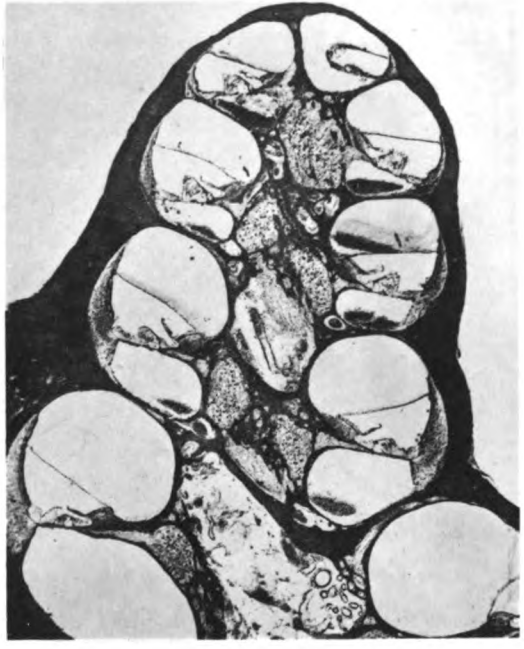
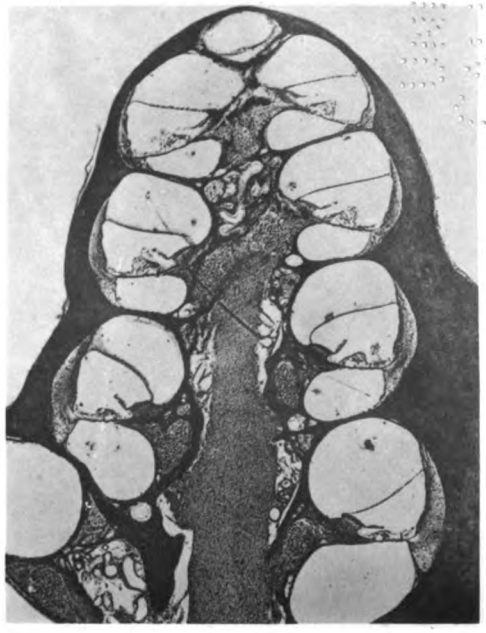


Fig. 6.

Fig. 7.



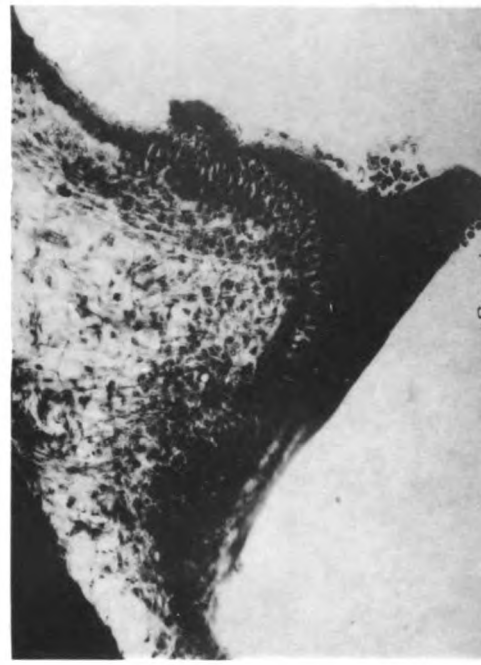


Fig. 8.

Fig. 9.

Fig. 10.

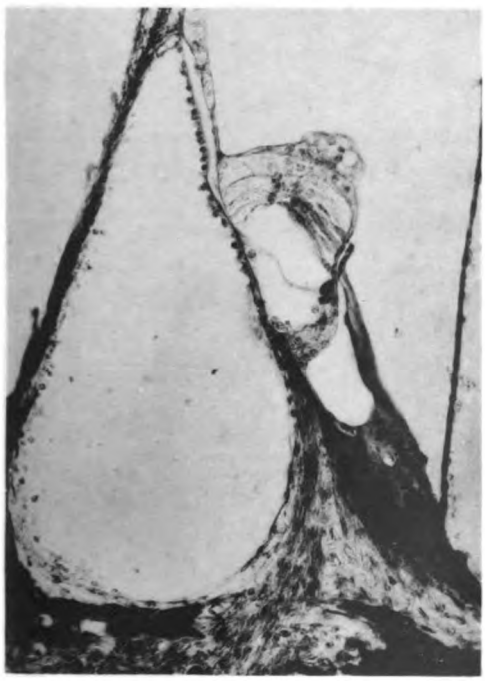


Fig. 11.

UNIV. OF CALIFORNIA

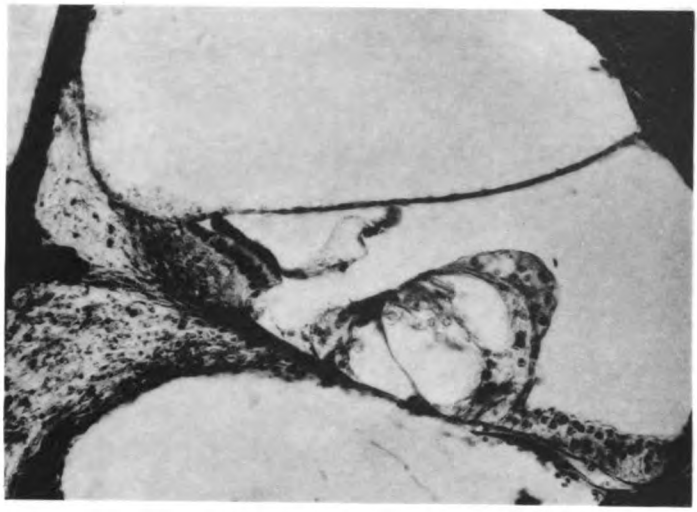


Fig. 12.

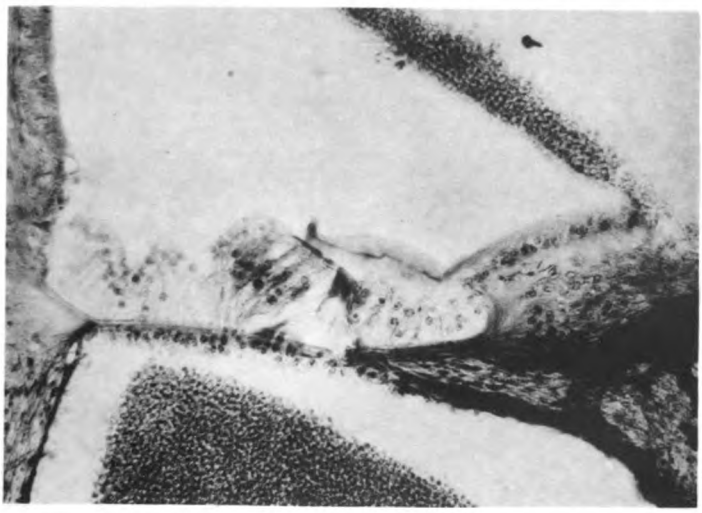


Fig. 13.

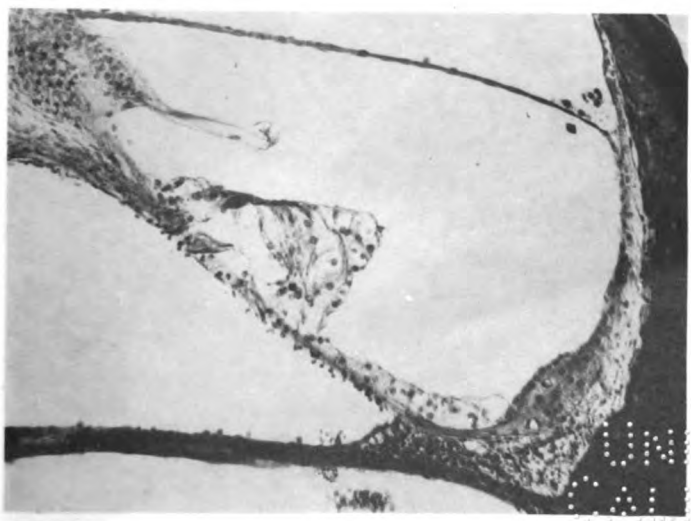


Fig. 14.

Fig. 15.

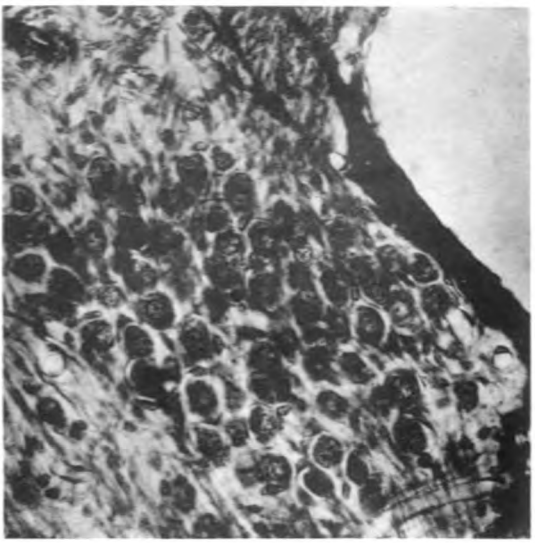
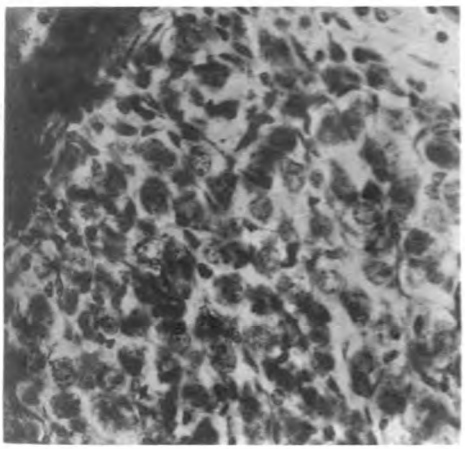


Fig. 16.



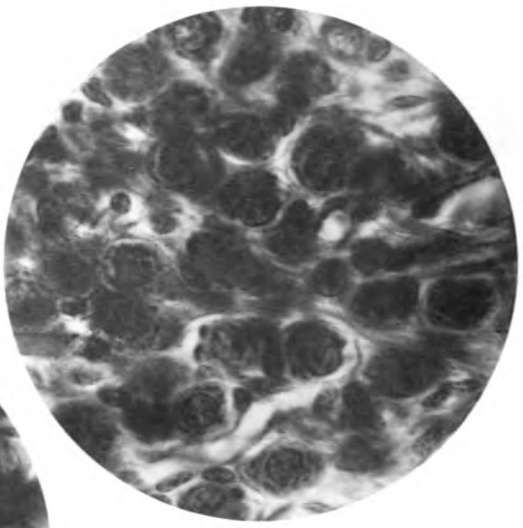
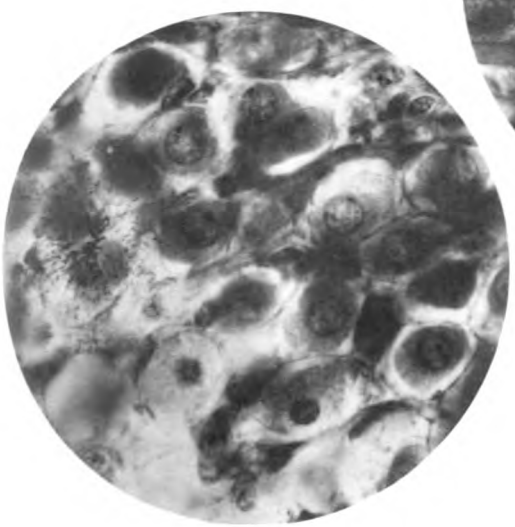


Fig. 17.

Fig. 18.



UNIV. OF
CALIFORNIA

Fig. 20.

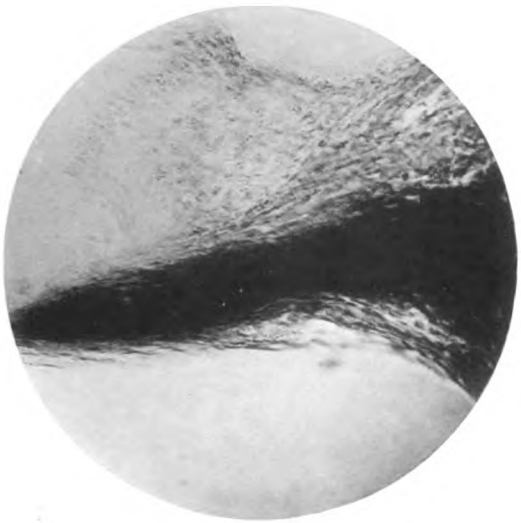


Fig. 19.

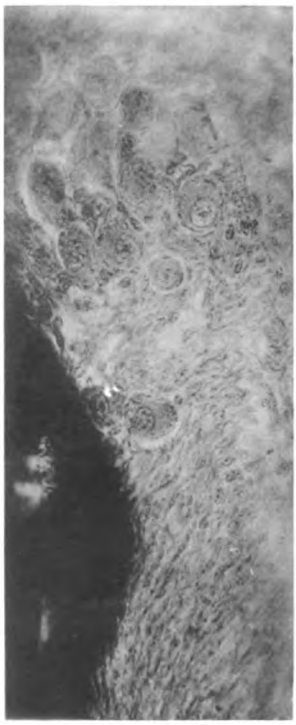
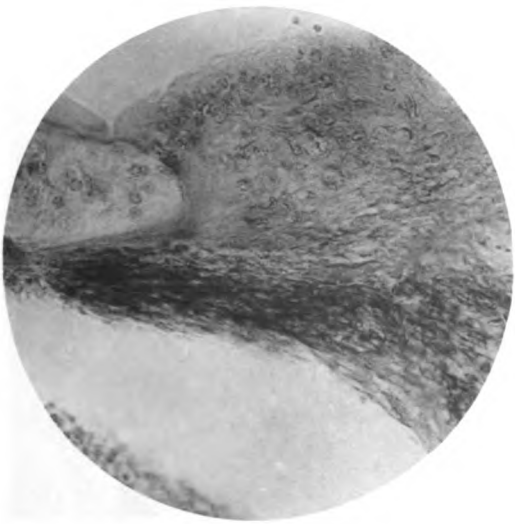


Fig. 21.



UNIV. OF
CALIFORNIA

611818 R97

大正九年十二月十五日印刷
大正九年十二月十八日發行

編纂兼發行者
九州帝國大學醫科大學

印刷者
神谷岩次郎
東京市日本橋區兜町二番地

印刷所
東京印刷株式會社
東京市日本橋區兜町二番地

賣捌所
丸善株式會社
東京・大阪・京都・福岡・仙臺

GIFT
APR 15 192
EXCHANGE
Desired

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISERLICHEN KYUSHU-UNIVERSITÄT.

FUKUOKA, JAPAN.

UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY

BAND VI.
HEFT I.
1921.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISERLICHEN KYUSHU-UNIVERSITÄT.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND VI.

1921—1922.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

INHALT.

Seite.

Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Muskelatrophie bei Gelenkerkrankungen. (Tafel I u. II)
von Dr. *Kiroku Mizoguchi.* 1

Zur Frage der experimentellen Erzeugung der aseptischen Gallensteine.
von Dr. *Hitoo Iwanaga.* 89

Ueber die ruhrartigen Krankheiten der Kinder, insbesondere über ihre Erreger.
von Dr. *Koh Mita.* 111

Analytische Studien über die Grundeigenschaften des Herzmuskels mit besonderer Berücksichtigung des Herztetanus. (Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie des Herzens)
von Dr. *Takashi Sasaki.* 129

Serobiologische Untersuchungen über die Verwandtschaftsverhältnisse zwischen den Dikotyledonen und Gymnospermen.
von Dr. *Hitoshi Kojima.* 223

Ueber Heilungsvorgänge der Fractur im Tierversuch nebst einem Beitrag über die Metaplasie. (Tafel III bis V)
von *Hiroshi Fujiki.* 225

Ueber das Gitterfasergerüst der Geschwülste insbesondere der Karzinome und Sarkome. (Tafel VI u. VII.)
von *Hiroshi Fujiki.* 283

Beiträge zur Kenntnis von der Entwickelung des Paragonimus westermanni. (Tafel VIII bis XI)
von Prof. Dr. *Keinosuke Miyairi.* 313

On the Arrangement of the Chondriosomes in the Glandular Cells. (A Contribution to the Origin of the Chondriosomes and their Significance). Preliminary note. (Plate XII and XIII)

by Dr. *Masao Ishisawa*. 321

Ueber die Ta-zacke des Vorhofelectrogramms. (Tafel XIV bis XVI)

von Dr. *Sadae Ono* und

Prof. Dr. *Makoto Ishihara*. . . . 325

Ueber die Ursachen der Phlyktäne nebst tierexperimentellen Beiträgen zur Erforschung der Pathogenese derselben. (Tafel XVII bis XXIII)

von Dr. *Yasutoshi Kuboki*. 333

Aus der Orthopäd.-chirurg. Klinik der Kaiserl.
Kyushu-Universität zu *Fukuoka, Japan.*
(Direktor: Prof. Dr. Masao Sumita.)

Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Muskelatrophie bei Gelenkerkrankungen.

von

Dr. med. **Kiroku Mizoguchi.**

(Hierzu 11 Figuren und 5 Tabellen im Text, 8 Figuren auf Tafel I u. II.)

(*Eingegangen am 15. Sept. 1919*)

Inhaltsverzeichnis.

Kapitel I. Einleitung und Literatur.
Kapitel II. Tierversuche und Gegenstände der Untersuchung.
A. Versuchsmethoden.
B. Beschreibung der Versuchsfälle.
C. Makroskopisch-anatomische Befunde an den Versuchstieren.
D. Vergleich der Gewichte der Muskeln.
E. Mikroskopische Betrachtung des Muskelgewebes.
F. Elektrische Erregbarkeit der Muskeln an lebenden Körpern.
G. Betrachtungen über die quantitative Muskelanalyse.
Kapitel III. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.
Kapitel IV. Schlussfolgerungen.

Kapitel I. Einleitung und Literatur.

Seit alters her lehrt uns die klinische Erfahrung, dass im Anschluss an Verletzungen von Gelenken oder im Verlauf von Gelenkleiden die Muskeln, die mit den betreffenden Gelenken in Verbindung stehen, in Atrophie verfallen. So pflegen z.B. nach einer Schultergelenkentzündung die Mm. deltoideus, supra- und infraspinatus, teres minor etc, und nach einer Ellbogengelenkentzündung der M. triceps brachii atrophisch zu werden. Ferner hat die Handgelenkentzündung in der Regel Atrophie der Streck-

muskeln des Vorderarmes, und die Fingergelenkentzündung die der Interossei zur Folge, und die Coxitis hinterlässt meistens Atrophie der Gesässmuskeln, die Kniegelenkentzündung die des M. quadriceps femoris. Es ist eine bekannte Tatsache, dass besonders die tuberkulöse und gonorrhoische Arthritis auffallend starke Muskelatrophie im Gefolge hat. Wie aber die Muskelatrophie nach Gelenkaffektionen zustande kommt, darüber sind die Ansichten geteilt.

Cruveilhier (1856) schreibt die Muskelatrophie, die bei nicht reponierten Luxationen, bei Ankylosen und sonstigen Gelenkleiden auftritt, einer absoluten oder längere Zeit fortgesetzten Ruhigstellung der betreffenden Muskeln zu. Hanau und Sulzer sind ebenfalls der Ansicht, dass die Muskelatrophie nach Gelenkentzündungen auf einer Funktionsstörung beruht, indem das entzündete Gelenk seine Bewegungsfähigkeit vollständig eingebüsst hat (Inaktivitätsatrophie). Malgaigne, Strasser (1883), H. Tillmanns u. A. vertreten auch dieselbe Ansicht. Durch Einspritzung von Terpentinöl in das Kniegelenk von Hunden und Kaninchen, durch Ruhigstellung des Gelenks mittels eines Gipsverbandes, durch Achillotenotomie, durch halbseitige Durchschneidung der hinteren Wurzeln des Rückenmarks oder durch quere Durchtrennung des letzteren gelangten A. Schiff und Em. Zak zu dem Schluss, dass die arthrogene Muskelatrophie meist vom Nichtgebrauch der betreffenden Glieder herrührt und nur in vereinzelten Fällen anderweitigen Ursachen ihre Entstehung verdankt.

Bum machte 1906 durch Druck und Ruhigstellung ein Hinterbein eines Hundes bewegungsunfähig, während er an dem anderen freien Hinterbein künstlich eine Kniegelenkentzündung hervorrief, und konstatierte, dass das erstere früher atrophierte als das letztere. In einem zweiten Versuche setzte er beide Hinterbeine ausser Funktion, wobei er auf einer Seite ebenfalls eine Kniegelenkentzündung künstlich erzeugte. Da ergab sich, dass dieselbe keinen sichtbaren Einfluss auf den Verlauf der Atrophie hatte, welche durch gänzliche Immobilisierung zustande kam. Daraus folgerte er, dass es gerechtfertigt ist, diese Atrophie als Inaktivitätsatrophie hinzustellen.

Paget und Vulpian (1877) begründeten die Reflextheorie der arthrogenen Muskelatrophie, und Charcot Lefort, Vallat u. A. bestätigten die Vulpian'sche Theorie. Nach Vulpian

werden die Enden der Gelenknerven infolge einer Gelenkverletzung oder -entzündung gereizt und dieser Reiz wird zentripetal bis in die Ganglienzellen der Vorderhörner des Rückenmarks fortgeleitet, mit anderen Worten setzt sich der Reiz bis in die Rückenmarkszentren der motorischen Nerven, welche atrophierende Muskeln versorgen, fort, um eine dynamische oder molekuläre Alteration der Rückenmarkszentren hervorzurufen, deren Folge die arthrogene Muskelatrophie ist. Pathologisch-anatomisch bietet der ergriffene Muskel in Übereinstimmung mit der dynamischen Alteration immer das Bild einer einfachen Muskelatrophie und nie das einer degenerativen Muskelatrophie dar.

Raymond und Deroche bestätigten zum ersten Male die Richtigkeit der Vulpian'schen Reflextheorie auf experimentellem Wege. Wenn diese Theorie das Richtige träfe, meinten sie, so könnte man bei einer Gelenkentzündung die Atrophie zum Stillstand bringen, indem man die Reflexbahn an einer Stelle unterbräche. So durchschnitten sie an einem Hunde auf einer Seite die letzten drei Aeste des Lumbalplexus und die hinteren Wurzeln des I. Astes des Sakralplexus und erzeugten eine Entzündung des Kniegelenks derselben Seite. Da blieb die arthrogene Muskelatrophie aus.

Hoffa (1892) durchschnitt an einem Versuchstiere auf einer Seite die hinteren Wurzeln des 3.–5. Lumbalnerven und des 1. Sakralnerven an den Ursprungsstellen; dann spritzte er am 3. Tage nach der Operation in das Kniegelenk derselben Seite Höllensteinlösung, um eine Entzündung hervorzurufen. Nach einigen Wochen konstatierte er, dass der M. quadriceps femoris der operierten Seite von Atrophie verschont blieb. Der Forscher durchtrennte ferner auf dieselbe Weise die Rückenmarksnerven einer Seite, erzeugte aber auf beiden Seiten künstlich eine Kniegelenkentzündung. 6 Wochen nach der Operation fand er den Strecker der operierten Seite vollständig intakt, während der der nicht operierten Seite sich hochgradig an Volum abgenommen erwies. Hieraus schloss er, dass die arthrogene Muskelatrophie auf nervösem Reflex beruht.

Nach Strümpell muss der Muskel, wenn die Tätigkeit der Nervenzellen erregt bez. abgeschwächt wird, in Kontraktur bez. wegen verminderter Nahrungszufuhr in Atrophie verfallen. Wenn aber bei einer Gelenkentzündung Kontraktur und Atrophie zu gleicher Zeit sich einstellen, so reicht die Reflextheorie zur Er-

klärung dieser Veränderungen nicht aus. Ausserdem lässt es sich schwer feststellen, ob die Reflexwirkung auf nutritive Nervenzellen so stark und anhaltend sein kann, dass eine hochgradige Muskelatrophie eintritt. Ferner ist die arthrogene Muskelatrophie ganz verschieden von der Muskelatrophie im Anschluss an Erkrankungen der motorischen Rückenmarksnerven. Die erstere ist als eine einfache Atrophie mit normaler elektrischer Erregbarkeit, frei von degenerativen Veränderungen. Somit lässt es sich mit der Nervenreflextheorie schwer erklären, warum eine reflektorische Störung der Funktion von Nervenzellen eine andere Folge hat, als eine direkte. Wenn man ferner in Betracht zieht, dass eine celebrale Hemiplegie nach langen Jahren oft nur eine geringfügige Muskelatrophie hinterlässt, so darf man die arthrogene Muskelatrophie nicht ohne Weiteres als Inaktivitätsatrophie ansehen. Deshalb hielt Strümpell diese Atrophie für die Folge einer unmittelbaren lokalen Erkrankung, einer direkten Mitbeteiligung der Muskeln an dem krankhaften Vorgang in den Gelenken. Über das Wesen dieser Erkrankung und über die Bedingungen ihrer Entstehung ist nichts Näheres bekannt. Ebenso wenig ist man imstande auf die Frage, ob man es hier mit einer direkten Ausbreitung der Entzündungserreger selbst zu tun hat oder ob hier Veränderungen der Muskeln vorliegen, welche eine Folge der Einwirkung schädlicher chemischer Stoffe darstellen, die in die Umgebung des kranken Gelenks sich ergossen haben, eine zufriedenstellende Antwort zu geben.

Nach Sabrourin (1873) und Descosse (1880) pflanzt sich die Entzündung von den periartikulären Geweben zuerst auf die fibrösen Muskelscheiden, dann auf das Neurilemm und endlich auf die nervöse Substanz der feinsten Nervenendigungen in den Muskeln fort; aber die Tatsache, dass manchmal Muskeln, die von dem betreffenden Gelenk weit entfernt sind, befallen werden, lässt sich mit der Neuritistheorie nicht erklären.

Nach der mechanischen Theorie von Roux (1845) soll der Deltoideus bei Schultergelenk- und der Quadriceps bei Kniegelenkentzündungen atrophieren, weil das Gelenkexsudat einen Druck von innen nach aussen auf die Muskeln ausübe und diese in der Ernährung störe.

Nach Brown-Séquard (1860) kommt die Atrophie dadurch zustande, dass bei einer Gelenkentzündung infolge Reizung der

vasomotorischen Nerven, welche in die benachbarten Muskeln sich verästeln, diese reflektorisch in der Ernährung beeinträchtigt werden.

Aus der oben angeführten Literatur ergibt sich, dass über die Entstehungsweise der arthrogenen Muskelatrophie im Wesentlichen 3 Theorien bestehen: Inaktivitätstheorie, Reflextheorie und Entzündungstheorie. Nach der Entzündungstheorie beruht die Atrophie auf einer Einwirkung der krankhaften Produkte auf die Muskulatur. Es ist nun unmöglich, das Zustandekommen aller Fälle von arthrogener Muskelatrophie mit einer der 3 Theorien einheitlich zu erklären, daher mit Recht die grosse Meinungsverschiedenheit unter den Forschern. Die Mehrzahl der Forscher richtete bis jetzt ihre Forschung ausschliesslich auf die äthiologischen Momente; nur sehr wenige suchten die Beziehungen zwischen den Formen der Gelenkleiden und der Atrophie eingehend auf experimentellem Weg festzustellen und sich Klarheit über das rasche oder langsame Eintreten und die Intensität der Atrophie zu verschaffen.

Klinisch steht es fest, dass die Atrophie je nach der Art der Gelenkentzündung bald stark, bald schwach ist und das sie bald früh, bald spät eintritt. Ferner steht es ebenfalls fest, dass vor Allem Tuberkulose und Gonorrhoe zu bedeutendem Muskelschwund führen. Niehaus erblickt in örtlicher Muskelatrophie ein wichtiges Symptom für die Diagnose der Knochentuberkulose. So atrophieren z. B. bei Karies des Fersenbeins die Mm. gastrocnemius et soleus, bei Karies des Capitulum ulnae der M. triceps brachii; bei Karies des Oberarmkopfes werden die Ansatzstellen der Mm. supraspinatus et teres major frühzeitig atrophisch. Die Tuberkulose des Tibiakopfes wird an der Atrophie des M. quadriceps femoris, und die Tuberkulose der Handwurzelknochen an derjenigen der Vorderarmmuskeln erkannt.

Valtat spritzte in ein Gelenk Senföl, Ammoniak u.s.w. ein, um eine Gelenkentzündung hervorzurufen. Als Resultat dieses Eingriffs wies er nach 4 Tagen ca. 20% Gewichtsabnahme nach. Diese Atrophie soll nach der Schwere und dem Alter der Gelenkerkrankung in ihrer Intensität wechseln.

Mally und Mignot injizierten Kulturen von Streptokokken und Bacterium coli, sowie eine 10%ige Zinksulfatlösung in ein Gelenk und fanden, dass die Bakterien an der Muskulatur 18%, das Zinksulfat 30% Volumabnahme herbeiführten.

Takenosuke Zin stellte in der Klinik von Prof. Lexer in Königsberg Tierversuche mit Lösungen von Chlorzink, Höllenstein, Bleizucker etc., sowie mit Bakterienkulturen an, ausserdem erzeugte er an Tieren künstlich Knochenbrüche. Aus seinen Versuchen an 9 Versuchstieren ergab sich, dass die Chemikalien und Bakterien starke Muskelatrophie hervorriefen, und dass die Intensität derselben je nach den angewandten Materialien verschieden war, von denen das Bleiacetat die stärkste Atrophie zur Folge hatte. Die Intensität der Aetzung war dem Grad der Atrophie nicht direkt proportional. Wenn die Gelenkkapsel mehr oder weniger zerstört oder perforiert war, so war die Atrophie im Allgemeinen schwach.

Hiroshi Tsuji spritzte an zwei von 4 Versuchstieren in ein Gelenk Terpentinöl, am 14. und 19. Tage nach der Injektion war der Inhalt der Gelenkhöhle frei von jeder Veränderung; die Oberfläche der Synovialis aber getrübt. Mikroskopisch fand man an der Muskulatur eine einfache Atrophie ohne Vermehrung der Zellkerne. Der M. quadriceps femoris der kranken Seite erlitt an dem einen Versuchstier 35%, bei dem anderen 23,3% Gewichtsabnahme. An den übrigen zwei Versuchstieren wurde das Kniegelenk mechanisch ruhig gestellt. Am 8. Tag erwies sich die Gelenkhöhle intakt und der Quadriceps zeigte an dem einen 10%, an dem anderen 29,7% Gewichtsabnahme. Instinktiv stellt der Patient bei Gelenkleiden zur Linderung der Schmerzen das betreffende Gelenk ruhig oder schränkt die Bewegungen ein; infolge dessen atrophieren die Strecker derselben Seite mehr oder weniger. Auch bei Entzündungen, die ausserhalb der Gelenke sitzen, und bei künstlicher Ruhigstellung derselben werden die Muskeln in demselben Grade atrophisch wie bei Gelenkerkrankungen. Unter den einzelnen Muskeln erfährt der Quadriceps femoris die grösste Abnahme an Gewicht.

Die Muskelatrophie wechselt also nicht nur je nach dem Grad der Einschränkung der Bewegungen der Gelenke und nach der Intensität der Schmerzen, sondern auch je nach den ätiologischen Momenten in erheblichem Masse. Ausserdem bietet die Muskelatrophie je nach den Stadien der Gelenkaffektionen einen bedeutenden Unterschied in ihrer Intensität, was zur Erklärung der bisher klinisch beobachteten zahlreichen Tatsachen wohl hinreicht. Aber in den meisten der oben erwähnten Versuche wurden bloss die Gewichte der Muskeln verglichen, um die Atrophie als solches im

Allgemeinen nachzuweisen; niemand hat bis jetzt versucht, die Beziehungen zwischen der Atrophie einerseits und allerlei Arten von Gelenkentzündung und Schmerzen anderseits eingehend in concreto festzustellen.

Bei meinen Untersuchungen, welche ich auf Anregung von Herrn Professor Masao Sumita unternommen habe, versuchte ich diese sowohl für die Erforschung der Natur des Muskelschwundes als auch für die Diagnose und Therapie sehr wichtigen ätiologischen Verhältnisse klarzulegen. Unter Leitung von Herrn Prof. Sumita habe ich die ätiologischen Momente experimentell untersucht und weiter eine Reihe von Fragen über die Aetiologie der Atrophie zu lösen versucht. Über einen Teil der Ergebnisse meiner Untersuchung habe ich auf dem 15. japanischen chirurgischen Kongress eine vorläufige Mitteilung gemacht. Weil jetzt meine Untersuchung zum Abschluss gelangt ist, so bin ich in der Lage, sie in extenso zu veröffentlichen.

Kapitel II.

Tierversuche und Gegenstände der Untersuchung.

1) Beziehungen zwischen dem Nichtgebrauch des kranken Gliedes und der Muskelatrophie.
2) Beziehungen zwischen den Arten der Gelenkleiden und der Entstehung und Intensität des Muskelschwundes.
3) Beziehungen zwischen den lokalen Gelenkschmerzen und der Muskelatrophie.
4) Beziehungen zwischen der Muskelatrophie und der Dauer des Bestandes der Gelenkerkrankungen.
5) Wie entsteht die arthrogene Muskelatrophie?

Um die genannten Fragen einer Lösung entgegenzuführen, schritt ich zu Tierversuchen.

A. Versuchsmethoden.

Zu Versuchen wurden ausschliesslich Kaninchen verwendet. Die Haut der Injektionsstelle an der Innen- und Aussenseite des Kniegelenks wurde mit Alkohol und Jodtinktur keimfrei gemacht. In das Gelenk wurde eine der im Folgenden angeführten Flüssig-

keiten eingespritzt; oder an einer zirkumskripten Stelle wurde die Gelenkhöhle blosslegt und das Versuchsmittel in dieselbe hineingetan. Endlich wurden Gipsverbände angelegt, um die betreffenden Muskeln ausser Tätigeit zu setzen.

1.	Einspritzung von Chemikalien	11 Fälle
2.	Einspritzung einer Reinkultur von Streptokokken und Staphylokokken in Lösung	6 Fälle
3.	Einspritzung tuberkulösen Eiters	5 Fälle
4.	Einspritzung einer Reinkultur von Tuberkelbazillen in Lösung	5 Fälle
5.	Einspritzung von Aszites-Flüssigkeit und Eiter des Harnröhrentrippers	2 Fälle
6.	Gipsverband	6 Fälle
	Zusammen	35 Fälle

Von einer 4%igen Karbolsäurelösung wurde 1,5 ccm nach der üblichen Desinfektion des Operationsfeldes in die Gelenkhöhle eingespritzt. Von der im Handel befindlichen Jodtinktur nach dem japanischen Arzneibuch wurde 1–1,5 ccm, von Alkohol (80%) 1,5 ccm, von einer 2,5–5%igen Chlorzinklösung 1,5–2 ccm, und von einer 3%igen Silbernitratlösung 1,5 ccm injiziert, von Agarreinkulturen von Streptkokken und Staphylokokken je eine Platinöse in 1 ccm destillierten Wassers gelöst und 1 ccm dieser Lösung in das Gelenk gebracht.

Was den tuberkulösen Eiter anbelangt, so wurden 2 ccm von dem Eiter von Becken- und Wirbelkaries mit einer zweifachen Menge Aqua destillata verdünnt und eingespritzt. Tuberkelbazillen wurden einer Bouillon-reinkultur von Rindertuberkelbazillen mit einem sehr feinen scharfen Löffel entnommen und in die entblösste Gelenkhöhle verpflanzt, worauf die Gelenkkapsel und Haut wieder zugenäht wurden.

Gonokokken gewann ich aus dem Harnröhrensekret eines Mannes nach Ablauf des akuten Stadiums; 2 Platinösen Eiter wurden mit 2 ccm Kochsalzlösung vermischt und eingespritzt. Aszites-Flüssigkeit entnahm ich einem Kranken mit Lebercirrhose; davon wurden 2,5 ccm zur Injektion benutzt.

Das Kniegelenk wurde samt dem angrenzenden oberen und unteren Teil mit einem Gipsverband in leicht flexierter Stellung immobilisiert und es wurde dafür gesorgt, dass an den peripher gelegenen Teilen weder Oedem noch Geschwür entstehe.

Nach der Operation wurden die Versuchstiere 8–69 Tage lang sich selbst überlassen; von Zeit zu Zeit beobachtete ich die Art und Weise ihrer körperlichen Bewegung, den Grad der Benutzung des Gelenkes und verglich die beiden Schenkel, um zu sehen, ob sie gleich an Grösse waren und ob das Kniegelenk angeschwollen war oder nicht. Dabei nahmen die Tiere die Rücken- oder Bauchlage mit gestreckten oder gebeugten Schenkeln und mit möglichst entspannten Muskeln ein. Dann wurden der Reihe nach die Grösse der Muskeln, die elektrische Erregbarkeit derselben, die pathologischen Veränderungen der Gelenkhöhle, die histologischen Veränderungen der Gewebe und die festen Bestandteile der Muskeln untersucht. Zur Feststellung des Grades der Muskelatrophie wurden nach Ablösung der Haut und Faszie die Muskeln der beiden Ober- und Unterschenkel blossgelegt und miteinander verglichen; dann wurden die einzelnen Streckmuskeln möglichst sorgfältig isoliert, um die in Betracht kommenden Muskeln zu messen und zu wägen. Diese wurden auch nach Konsistenz, Farbe und Glanz untersucht. Während der ganzen Arbeit sorgte man dafür, dass die Muskulatur so wenig als möglich Verlust an wässerigen Bestandteilen erleide.

Bekanntlich hat das Kaninchen zwei Arten von Muskeln, rote und weisse. Schon physiologisch weisen beide in Bezug auf die Zellkerne und die Längs- und Querfasern geringe Unterschiede auf. Für die histologische Untersuchung verfertigte ich stets aus einem bestimmten Abschnitte der Mm. quadriceps femoris und tibialis anticus zwei Schnitte, einen Längs- und einen Querschnitt, um die Beschaffenheit der Muskelfasern, Vermehrung der Zellkerne, Entzündungserscheinungen und alles andere, was mit dem Muskelschwund in Beziehung stehen kann, aufs genaueste zu untersuchen.

Um die Erregbarkeit des M. gastrocnemius zu prüfen, befestigte ich zuerst die blossgelegte und abgeschnittene Achillessehne an einen isotonischen Hebel und reizte den N. ischiadicus in situ mit einem Oeffnungsinduktionsschlag. Die so erzielte Maximalzuckung wurde registriert und die Latenzzeit, Hubhöhe, sowie der Verlauf derselben wurden aus den Kurven gemessen. Zur Messung der Muskelkraft tetanisierte ich weiter den Nerven, indem ich den Muskel mit einem starken Spannungszeichner verband. Die so erzielte Maximalspannung des Muskels wurde in Grammen ausgedrückt. Da aber diese Prozeduren schienen, einen störenden

Einfluss auf die nachfolgende chemische Untersuchung auszuüben, so nahm ich Abstand davon, sie weiter fortzusetzen und beschränkte meine Versuche bloss auf sieben Fälle.

Die obengenannten verschiedenen Untersuchungsmethoden, welche bisher häufig zur Untersuchung der Muskelatrophie üblich waren, dienten dazu, den Grad der letzteren zu taxieren. In der Tat ist es doch ein grobes, unsicheres Verfahren, bloss durch Messen und Wägen den Grad des Muskelschwundes zu bestimmen, weil es fast unmöglich ist, die einzelnen Muskeln exakt und gleichmässig zu trennen und zu zerschneiden. Deshalb nahm ich auch die medizinisch-chemische Methode zu Hilfe und ermittelte die Gewichtsverhältnisse der festen, flüssigen, Aschen- und albuminösen Bestandteile des atrophierten Muskels untereinander.

Da das Protoplasma, der Hauptbestandteil der Gewebszellen, im wesentlichen aus Eiweiss, Salzen und viel Wasser sich zusammensetzt, so wird im Fall der Muskelatrophie der Stoffwechsel naturgemäss nicht ohne Einfluss auf die genannten Bestandteile bleiben. Um zu entscheiden, ob die Gewichtsabnahme der Muskulatur der kranken Seite auf einem wirklichen Schwund der Muskelsubstanz selbst beruht, oder ob sie der Hauptsache nach einer Verminderung des Gehaltes an flüssigen Bestandteilen zuzuschreiben ist, dazu ist die Untersuchung der festen und flüssigen Bestandteile erforderlich. Zudem ist ein gut genährter Muskel reich an Fett und arm an flüssigen Bestandteilen, und das Umgekehrte gilt von einem schlechtgenährten Muskel. Hieraus erhellt es, was für eine wichtige Rolle hier der medizinischen Chemie zukommt.

Roux meint, dass bei der Muskelatrophie die funktionell tüchtigsten, d. h. die dicksten Fasern, immer zuerst schwinden. Krehl sagt, dass beim Muskelschwunde die kontraktive Substanz Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung erleide. Hieraus ergibt sich, wie wichtig die Untersuchung der chemischen Bestandteile zur Erforschung der Muskelatrophie ist.

Was zunächst die quantitative Bestimmung der flüssigen Bestandteile anlangt, so entnahm ich aus dem zu untersuchenden Muskel ein Stück, das ich dann wog und in einem Exsikkator bei einer Temperatur von 100°C. langsam austrocknete, so dass es nach und nach an Gewicht abnahm. Wenn das Muskelstück so weit trocken geworden war, dass es nicht mehr an Gewicht verlor

und sein Gewicht infolge dessen konstant blieb, so konnte ich aus dem ganzen Gewichtsverlust des Muskelstücks den Wassergehalt desselben ermitteln.

Zur quantitativen Bestimmung der festen Bestandteile zieht man von dem Gewicht des Muskelstücks vor der Austrockung das Gewicht der bei der Austrockung verloren gegangenen flüssigen Bestandteile ab.

Zur Berechnung der Asche wurde das ausgetrocknete Muskelstück pulverisiert, dann wurde eine bestimmte Menge des pulverisierten Muskelstücks lege artis mit der chemischen Wage sorgfältig gewogen und in einem Schmelztiegel langsam in Asche verwandelt.

Zur Bestimmung des Eiweissgehaltes wurde zuerst eine bestimmte Menge des Muskelpulvers mit der chemischen Wage exakt gewogen; hierauf wurde der gesamte Stickstoffgehalt nach der Kieldahl'schen Methode ermittelt und in den Eiweissgehalt umgerechnet.

B. Tierversuche.

Fall 1. Kaninchen. 8. Juli 1915.

Injektion von 1,5 ccm einer 4% Karbollösung in das l. Kniegelenk. Körpergewicht 2,650 Kg.

10. Juli. Kniegelenk etwas angeschwollen, aber ohne Bewegungsstörung, der Quadriceps etwas atrophisch, die Atrophie ist besonders in der Nähe der Kniescheibe deutlich. 7 Tage nach der Injection, am 15. Juli geschlachtet. Körpergewicht 2,550 Kg. Das linke Kniegelenk ein wenig angeschwollen, aber in der Bewegung nicht gestört.

Quadriceps in geringem Grade atrophisch. Synovialis hyperämisch, Fettgewebe auffallend gelb, Exsudat fehlt.

		Gewicht.
M. quadriceps femoris	links	18,2 g.
	rechts	20,4 g.
M. tibialis anticus	links	2,2 g.
	rechts	2,3 g.

Analyse des M. quadriceps femoris.

	Links	Rechts
Wasser	75,95%	76,28%
Feste Bestandteile	24,05%	23,72%
Asche	1,323%	1,328%
Eiweiss	21,125%	21,125%

Mikroskopisch bieten die Gewebsschnitte nichts Krankhaftes.

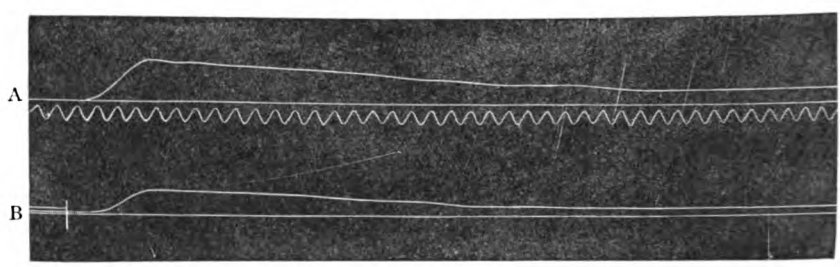
Fall 2. Kaninchen. 13. September 1914.

Körpergewicht 2,350 Kg. Injection von 1,5 ccm einer 4%igen Karbollösung in das l. Kniegelenk. 88 Tage nach der Injection, am 10. Dezember geschlachtet. Körpergewicht 2,030 Kg.

17. September. Kniegelenk ein bisschen angeschwollen, aber in der Bewegung nicht im geringsten gestört, scheint frei von Schmerzen zu sein. Verkleinerung der Muskulatur nicht fühlbar. 40 Tage nach der Einspritzung, am 23. Oktober, Kniegelenk noch geschwollen, aber keine Spur von Ankylose und Verkleinerung der Muskulatur fühlbar. 88 Tage nach der Injection, am 10. Dezember Kniegelenk ohne Bewegungsstörung, scheint aber bei passiver Bewegung schmerzhaft zu sein. Streckbewegung vollkommen. Quadriceps, Tibialis anticus und Gastrocnemius der linken Seite erweisen sich beim Betasten kleiner als die gleichnamigen Muskeln der anderen Seite, und nach Ablösung der Haut findet man die genannten Muskeln der linken Seite auch wirklich atrophisch. In der Gelenkhöhle deutliche Ansammlung von seröser, nicht trüber Flüssigkeit. Gelenkkapsel nicht verdickt. Die Haut über dem Gelenk gerötet und entzündet, sonst aber nichts Abnormes. Was die elektrische Untersuchung angeht, so ist die elektrische Erregbarkeit, gemessen unter den oben genannten Bedingungen mittels eines Myographiums, beiderseits in bezug auf den Verlauf der Zuckungen ohne wesentlichen Unterschied, wie es aus der Muskelzuckungskurve in der Figur ersichtlich ist, nur dass die linke Seite eine grössere Hubhöhe der Zuckungen aufweist. Die absolute Muskelkraft, die unter isometrischen Zuckungen durch Überlastung gemessen wurde, war links stärker, indem sie hier 163,5 g. betrug, gegenüber 143,5 g. der anderen Seite.

Mikroskopischer Befund der Schnitte ohne erwähnenswerte Veränderungen.

Fig. 1. Fall 2.



Zuckungskurve des M. gastrocnemius.
Kaninchen Gastroc. in situ.
Belastung. 20 g. Vergrösserung 3 fach.
Hebellänge 15 cm. Muskellänge 77 m.m.
Zeit 0.01 sek. Max. Reiz. R. A. 4 cm.
A. Kranke Seite. B. Gesunde Seite.
Die kranke Seite zeigt eine grössere Hubhöhe.

Analyse des Quadriceps.

	Links	Rechts
Wasser	75.52%	77.54%
Feste Bestandteile	24,48%	24,46%
Asche	1,32%	1,33%
Eiweiss	14,35%	22,84%

Fall 3. Kaninchen. 30. März 1915. Körpergewicht 2,200 Kg.

Injektion von 1,5 ccm Jodtinktur in das linke Kniegelenk.

Am 6. April, 7 Tage nach der Einspritzung, geschlachtet. Körpergewicht 2,150 Kg.

6. April. Das Gelenk ist nicht angeschwollen und lässt sich passiv nicht vollkommen strecken, Beugung nicht beschränkt. Atrophie des Quadriceps beim Betasten leicht erkennbar. Im Gelenk spärliches Exsudat. Das umgebende Gewebe ist durch die Jodtinktur gefärbt und durchtränkt

Gewicht.

	Links	Rechts
M. quadriceps femoris	17,49 g.	19,9 g.
M. tibialis anticus	3,8 g.	4,3 g.

Analyse des Quadriceps.

	Links	Rechts
Wasser	75,6%	76,1%
Feste Bestandteile	24,3%	23,8%
Asche	1,53%	1,47%
Eiweiss	20,65%	19,925%

Histologischer Befund der Schnitte.

Wie aus Tafel I. Fig. 1. ersichtlich, sehen die Fasern des Quadriceps (a) im Allgemeinen normal aus; nur an einzelnen Teilen (b) ist eine frisch entstandene zirkumskripte Wucherung des interfaszikulären Bindegewebes dicht an der inneren Muskelscheide sichtbar, und hier findet man zahlreiche hypertrophische Bindegewebszellkerne, kleinzellige Infiltration und erweiterte Kapillaren. Ferner sind hier die Muskelfasern meist sehr fein und von ungleicher Grösse und lassen sich schlecht färben; die Primitivfibrillen gehen stellenweise etwas auseinander, so dass die Muskelfasern der Länge nach gespalten erscheinen; die Muskelkerne sind vergrössert und nehmen an Zahl bedeutend zu, und an manchen Stellen trifft man vergrösserte Muskelkerne in Haufen oder kettenartig dicht an einander gereiht an. Die Muskelfasern in der Nähe dieser Bindegewebswucherung sind stellenweise wachsartig degeneriert, und an einigen Stellen wird man an einem Ende der Muskelfasern eines Gebildes gewahr, das einer vielkernigen Riesenzelle ähnelt. Die Faszie in einem Teil des Schnittes (c) sehr deutlich verdickt, in ein frisches Granulationsgewebe umgewandelt und reich an aufgeblasenen Bindegewebszellen. Im Gewebe kleinzellige Infiltration und neugebildete und injizierte Kapillaren und stellenweise kleine hämorrhagische Herde. An den verdickten Teilen sind die Muskelfasern unter der Faszie meist feiner und bieten im Grossen und Ganzen dasselbe Aussehen, wie die oben erwähnten Krankheitsherde im Innern des Muskelgewebes.

Fall 4. Kaninchen. 4. Oktober 1914. Körpergewicht 1,300 Kg.

Injektion von 1 ccm Jodtinktur in das linke Kniegelenk. 57 Tage nach der Injektion, am 30. November geschlachtet.

6. Oktober. Gelenk deutlich angeschwollen, mit Bewegungsstörung, Muskelatrophie noch nicht bemerkbar.

23. Oktober. Gelenk hochgradig angeschwollen, Streckung unmöglich, Quadriceps atrophisch.

13. November. Gelenk stark angeschwollen und ankylotisch. Atrophie der Mm. quadriceps femoris, gastrocnemius, tibialis anticus etc. beim Betasten fühlbar.

30. November. Die Mm. quadriceps femoris, tibialis anticus, gastrocnemius etc. der linken Seite deutlich atrophisch; das Kniegelenk stark angeschwollen, um die Gelenkkapsel herum reichliche käsige Masse, das Gelenk in Beugestellung ankylotisch. Auch in der Gelenkhöhle käsige Masse in grosser Menge, Gelenkkapsel deutlich verdickt. In der linken Leistengegend strangartige käsige Masse.

Analyse des Quadriceps.

	Links	Rechts
Wasser	87.37%	85,72%
Feste Bestandteile...	12,63%	14,28%
Asche	0,86%	0,90%
Eiweiss	23,01%	(nicht bestimmt)

Mikroskopischer Befund der Gewebsschnitte.

Der Quadriceps weist überall deutliche Wucherung des Perimysium (a) auf, sodass das Muskelgewebe in mehrere kleine Bündel (b) gespalten erscheint. Weil das gewucherte Perimysium bereits ein ausgeprägtes faseriges Gefüge zeigt, so sind in ihm nicht mehr so viele Kerne vorhanden. Diese sind meist klein und lassen sich intensiv färben. Im interstitiellen Gewebe mässige Mengen von kleinen Rundzellen (s. T. I Fig. 2). Die von dem verdickten interstitiellen Bindegewebe umhüllten Bündelchen von Muskelfasern haben ungleich grosse Schnittflächen, auch die einzelnen Muskelfasern in jedem Bündel sind ungleich am Grösse und mehr oder weniger atrophiert. In T. I. Fig. 2 ist in einem Teil des Gesichtsfeldes (c) die Atrophie der Muskelfasern weniger ausgesprochen; aber hier ist die Mehrzahl der Muskelfasern sehr reich an Kernen, und ihre Querschnitte erinnern an Langhans'sche Riesenzellen (sog. atrophische Wucherung).

Fall 5. Kaninchen. 13. September 1914. Körpergewicht 2,050 Kg.

Injektion von 1 ccm Jodtinktur in das linke Kniegelenk. 67 Tage nach der Injektion, am 19. November tot.

17. September. Kniegelenk etwas angeschwollen, aber frei beweglich und scheint schmerzlos zu sein.

23. Oktober. Deutliche Schwellung des Gelenks, Streckung unvollkommen, aber Muskelatrophie nicht deutlich.

9. November. Starke Anschwellung und leichte Ankylose des Gelenks. Die Atrophie der Mm. quadriceps femoris, tibialis anticus und gastrocnemius ist sowohl beim Betasten, als auch nach Ablösung der Haut deutlich nachweisbar. Keine Flüssigkeitsansammlung im Gelenk; die Gelenkkapsel ist verdickt und hat etwas an Glanz eingebüsst. Kniescheibe nicht verwachsen; aber die ganze Gelenkfläche der Tibia gerötet und entzündet.

Gewicht des M. tibialis anticus.

Links	Rechts
1.8 g.	1.7 g.

Analyse des Quadriceps.

	Links	Rechts
Wasser	80,74%	80,22%
Feste Bestandteile	19,26%	19,78%
Eiweiss	(nicht bestimmt)	
Asche	1,08%	1,12%

Histotogisch nicht untersucht.

Fall 6. Kaninchen. 8. Juli 1915. Körpergewicht 1,900 Kg.

Injektion von 1,5 ccm von 80% igem Alkohol. 7 Tage nach der Injection, am 15. Juli geschlachtet. Körpergewicht 1,750 Kg.

15. Juli. Kniegelenk angeschwollen, aber ohne Bewegungsstörung. In der Umgebung der Gelenkkapsel leichte diffuse Blutextravasate. Synovialis hyperämisch, mit neugebildeten Gefässen; mässige Ansammlung von Exsudat. Atrophie des Quadriceps beim Betasten erkennbar.

Analyse des Quadriceps.

	Links	Rechts
Wasser	74,84%	74,46%
Feste Bestandteile	25,15%	25,53%
Asche	1,283%	1,378%
Eiweiss	20,812%	21,562%

Mikroskopie der Gewebsschnitte ohne nennenswerte Veränderungen.

Fall 7. Kaninchen. Einspritzung von 1,5 ccm von 80% igem Alkohol in das linke Kniegelenk am 17. Sept. 1913. Körpergewicht 2,050 Kg. 85 Tage nach der Injektion, am 11. Dez. geschlachtet.

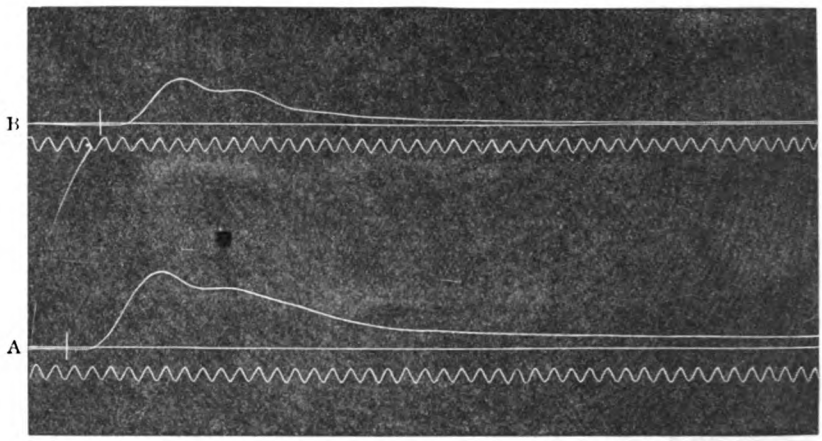
22. September. Gelenk angeschwollen. Beugung und Streckung nicht gestört. Muskelatrophie nicht bemerkbar.

6. Oktober. Deutliche Schwellung des Gelenks, aber keine Bewegungstörung. Beim Betasten keine Muskelatrophie.

13. November. Gelenk angeschwollen, aber ohne Ankylose. Atrophie der Mm. quadriceps femoris et gastrocnemius.

11. Dezember. Gelenk angeschwollen, aber frei beweglich. Atrophie der Mm. quadriceps femoris, tibialis anticus und gastrocnemius beim Betasten zu konstatieren. Ansammlung einer geringen Menge klarer Flüssigkeit im Gelenk. Gelenkkapsel verdickt. An der Synovialis reichliche Ablagerung von gelber Fettmasse. Wie die Zuckungskurve der erkrankten Seite zeigt, sind bei der elektrischen Untersuchung die gesamte Dauer der Zuckung, die Dauer der Inkubationszeit etc. ohne bedeutende Veränderungen; nur ist die Hubhöhe an dieser Seite grösser. Ferner ist bei der isometrischen Zuckung die absolute Muskelkraft bei der Überlastung an der erkrankten Seite grösser und beträgt 300,0 g, während sie an der rechten (gesunden) Seite 130,0 g. beträgt.

Fig. 2. Fall 7.



Zuckungskurve des M. Gastrocnemius.
A. Kranke Seite. B. Gesunde Seite.
Muskellänge 82 mm, Hebellänge 15 cm, Belastung 20 g.
Vergrösserung 3 fach. Zeit 0.01 sek. Max. Reiz. R. A. 4 cm.
An der kranke Seite ist die Kurvenhöhe grösser.

Analyse des Quadriceps.

	Links	Rechts
Wasser	70,64%	76,50%
Feste Bestandteile...	23,36%	23,50%
Asche	1,22%	1,18%
Eiweiss	21,44%	23,28%

Die Mikroskopie der Gewebsschnitte weist keine nennenswerten Veränderungen auf.

Fall 8. Kaninchen. Injektion von 2 ccm einer 5% igen Chlorzinklösung in das linke Kniegelenk am 20. März 1915. Körpergewicht 3,200 Kg. Am 1. April geschlachtet.

30. März. Das linke Kniegelenk etwas angeschwollen. Atrophie des Quadriceps femoris deutlich fühlbar. Gelenk frei beweglich.

1. April. Kniegelenk mässig angeschwollen, Streckung beschränkt. Geschwür an der Vorderfläche des Unterschenkels. Starke Atrophie des Quadriceps fühlbar. In der Gelenkhöhle sind Synovialis und Fettgewebe fast gänzlich nekrotisch; Gelenkhöhle selbst fast ohne jede Abnormität.

In der Haut und zwischen den Muskeln Ansammlung einer geringen Menge trüber Flüssigkeit, ein Teil des Muskels schon nekrotisch.

Gewicht des M. Quadriceps fem.

Links	Rechts
24,1 g.	26,5 g.

Analyse des Quadriceps.

	Links	Rechts
Wasser	90,0%	88,4%
Feste Bestandteile	10,0%	11,6%
Asche	0,68%	0,8%
Eiweiss	8,5%	9,756%

An den Gewebsschnitten ist nichts Besonderes zu verzeichen.

Fall 9. Kaninchen. Injection von 1,5 ccm. einer 2,5%igen Chlorzinklösung in das linke Kniegelenk am 4. Oktober 1913. Körpergewicht 1,150 Kg.

Am 29. November, 56 Tage nach der Injektion tot.

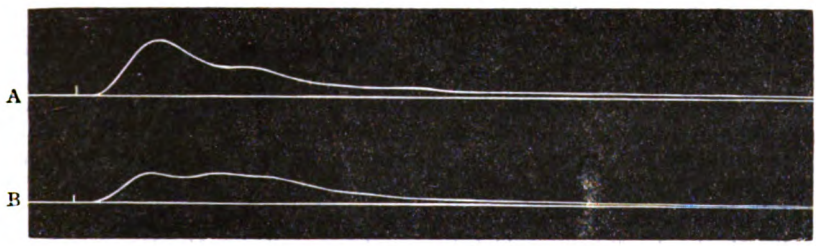
6. Oktober, 2 Tage nach der Injektion, bereits Anschwellung des Gelenks mit geringer Bewegungsbeschränkung.

23. Oktober. Gelenk deutlich angeschwollen, Streckung unvollkommen. Atrophie des Muskels fühlbar.

28. Oktober. Gelenk angeschwollen. Streckung unvollkommen, Beugung aber nicht gestört. Atrophie der Mm. quadriceps femoris, tibialis anticus und gastrocnemius fühlbar.

Zuckungshöhe und Erregbarkeit auf der kranken Seite weit bedeutender als auf der gesunden. Absolute Muskelkraft in der Überlastung auf der kranken Seite 930 g, auf der gesunden bloss 530 g.

Fig. 3. Fall 9.



Zuckungskurve des M. Gastrocnemius.
A. Kranke Seite. B. Gesunde Seite.
Belastung 15 g. Vergrösserung 3 fach.
Muskellänge 61 mm.
Hebellänge 15 cm. Max. Reiz. 4 cm. R. A.
Zuckungshöhe an der kranken Seite ist grösser als an der gesunden.

Analyse des Quadriceps.

	Links	Rechts
Wasser	75,94%	75,47%
Feste Bestandteile	24,09%	24,53%
Asche	1,22%	1,27%
Eiweiss	24,23%	23,53%

Mikroskopie der Gewebsschnitte: Quadriceps mit geringer Wucherung des interstitiellen Bindegewebes und kleinzelliger Infiltration. Muskelfasern in geringem Grad atrophisch.

Fall 10. Kaninchen. Körpergewicht 1,900 Kg.

Injektion von 1,5 ccm. einer 3%igen Höllensteinlösung in das rechte Kniegelenk am 20. März 1915.

Am 27. März, 7 Tage nach der Injektion, getötet. Körpergewicht 1,000 Kg.

22. März. Gelenk etwas angesehwollen. Beim Betasten ist eine geringe Atrophie des Quadriceps mit Sicherheit zu erkennen.

27. März. Gelenk etwas deutlich angeschwollen, aber frei beweglich, nur die Streckung leicht beschränkt. Quadriceps atrophisch. Synovialis leicht hyperämisch, keine Flüssigkeitsansammlung im Gelenk. Kapsel verdickt.

Mikroskopie der Gewebsschnitte: Die Faszie des Quadriceps zeigt stellenweise eine geringgradige Bindegewebswucherung und kleinzellige Infiltration. Muskelfasern an dieser Stelle mehr oder weniger atrophisch.

Analyse des Quadriceps.

	Rechts	Links
Wasser	78,0%	76,9%
Feste Bestandteile	21,9%	23,0%
Asche	1,034%	1,104%
Eiweiss	17,937%	16.388%

Fall 11. Kaninchen. Injektion von 1,5 ccm. einer 3%igen Höllensteinlösung in das linke Kniegelenk am 17. September 1914.

Am 8. Oktober, 21 Tage nach der Injektion, tot.

20. September. Gelenk bereits deutlich angeschwollen, die Haut über dem Gelenk fühlt heiss. Die Streckung beschränkt, aber das Gehen nicht gestört.

8. Oktober. Gelenk deutlich angeschwollen und in rechtwinkliger Beugestellung ankylotisch. Am Quadriceps palpatorisch nichts Abnormes zu finden. Die Haut um das Gelenk grünlich verfärbt. In der Gelenkhöhle ist ein Teil der Synovialis, des Fettgewebes und der Kapsel nekrotisch. Ohne Exsudat.

Analyse des Quadriceps nicht ausgeführt.

Mikroskopie der Schnitte: T. I. Fig. 3. Ausgesprochene Atrophie des ganzen Muskelgewebes (a), einzelne Fasern äusserst fein und schlecht färbbar, Querstreifung undeutlich, Fasern durchsichtig und mehr hyalin. Auf dem ganzen Präparate deutliche Vermehrung der Kerne, an manchen Stellen zahlreiche, dicht in Ketten aneinander geordnete Kerne. Interstitielles Bindegewebe eher im normalen Zustande, ohne Wucherung und entzündliche Infiltration. Faszie (b) ebenfalls normal.

Fall 12. Kaninchen. Injektion einer Lösung von rein gezüchteten Streptokokken in das rechte Kniegelenk am 30. Dezember 1914. 7 Tage am Leben und tot am 6. Januar 1915.

6. Januar. Schwellung des rechten Kniegelenks nicht deutlich. Atrophie des Oberschenkelstreckers fühlbar. Eiteransammlung und schmutzig grauweisse nekrotische Gewebsfetzen im Gelenk. Auf den ersten Blick deutlich erkennbare Atrophie der entblössten Muskulatur.

Mikroskopie der Schnitte. Leichte Vermehrung der Kerne im Quadriceps-Präparate sonst nichts Besonderes.

Analyse des M. quadriceps femoris.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	78,48%	76,92%
Feste Bestandteile	21,50%	23,10%
Asche	1,139%	1,165%
Eiweiss	17,821%	20,312%

Fall 13. Kaninchen. Injektion einer Lösung von Erysipel-Streptokokken in Reinkultur ins rechte Kniegelenk am 15. April 1915. Körpergewicht 2,800 Kg. Geschlachtet am 23. April, 7 Tage nach der Injektion. Körpergewicht 2,250 Kgm.

20. April. Rechtes Kniegelenk angeschwollen, Streckung etwas gestört. An der Vorderfläche des Oberschenkels mässige Atrophie fühlbar.

23. April. Kniegelenk stark angeschwollen, mit Fluktuation, Streckbewegung beschränkt. An der Vorderfläche des Oberschenkels deutliche Umfangsabnahme der Muskulatur. Eiter im Gelenk, Innenfläche der Gelenkkapsel mit granulationsartigem Aussehen, leichte Hyperämie der Gelenkflächen.

Gewicht der Muskeln.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Quadriceps	15,6 g.	18,5 g.
Tibialis anticus	4,4 g.	4 6 g.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	78,90%	76,90%
Feste Bestandteile	21.10%	23,10%
Asche	1,16%	1,37%
Eiweiss	17.95%	21.137%

Mikroskopie der Schnitte: Nichts Besonderes.

Fall 14. Kaninchen. Injektion einer Lösung von Erysipel-Streptokokken in Reinkultur in das rechte Kniegelenk am 15. April 1915. Körpergewicht 2,500 Kg. 7 Tage am Leben gelassen und am 23. April geschlachtet. Körpergewicht 2,450 Kg.

20. April. Rechtes Kniegelenk angeschwollen, Streckung mehr oder weniger beschränkt. Leichte Atrophie des Oberschenkelstreckers fühlbar.

23. April. Deutliche Anschwellung des Kniegelenks, mässige Störung der Streckbewegung. Leichte Atrophie der Oberschenkelmuskulatur fühlbar, auch nach Ablösung der Haut und Isolierung der einzelnen Muskeln erweisen sich dieselben dünner als die entsprechenden der gesunden Seite. Reichliche Eiteransammlung in der erweiterten und gespannten Gelenkkapsel.

Gewicht des Quadriceps.

Krankte Seite	Gesunde Seite
18,3 g.	23,5 g.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	68,[illegible] %	80,7%
Feste Bestandteile	31,4%	19,3%
Asche	2,1%	1,3%
Eiweiss	16,075%	26,293%

Mikroskopie der Schnitte.

Quadriceps: Nichts Abnormes.

Tibialis anticus: Faszie mit zahlreichen neugebildeten Gefässen. Starke Wucherung des Bindegewebes. Atrophie der subfaszialen Muskelfasern nicht deutlich.

Fall 15. Kaninchen. Injektion einer Lösung von Streptokokken in Reinkultur in das rechte Kniegelenk am 30. Dez. 1914.

17 Tage nach der Injektion, am 16. Januar 1915 getötet.

16. Januar. Gelenkanschwellung nicht deutlich. Geringe Umfangsabnahme des Oberschenkelstreckers fühlbar. Gelenkhöhle ohne Eiteransammlung, Gelenkflächen nur etwas hyperämisch.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	79,28%	77,08%
Feste Bestandteile	20,7%	22,9%
Asche	1,13%	1,22%
Eiweiss	16,806%	19,612%

Mikroskopie der Schnitte: Ohne nennenswerte Veränderungen.

Fall 16. Kaninchen. Körpergewicht 2,200 Kg.

Injektion einer Lösung von rein gezüchteten Staphylokokken ins rechte Kniegelenk am 26. Dezember 1913.

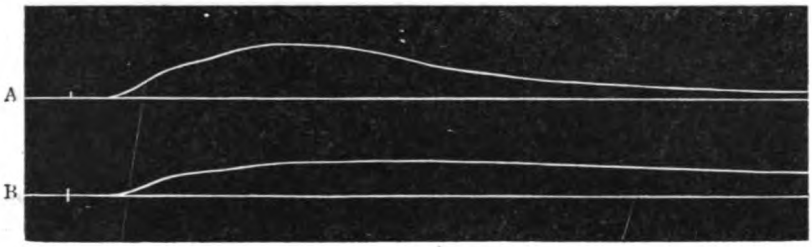
21 Tage nach dem Eingriffe, am 17. Januar 1914 geschlachtet. Körpergewicht 1,700 Kg.

17. Januar. Beträchtliche Anschwellung des Kniegelenks mit Ankylose in Streckstellung, ausgesprochene Atrophie der Ober- und Unterschenkelmuskeln; Quadriceps und Gastrocnemius infolge eitriger Gelenkentzündung mit der Umgebung verwachsen und schwer zu trennen. Gelenkhöhle mit käsigen Massen.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	76,2%	75,0%
Feste Bestandteile	23,8%	25,0%
Asche	1,233%	1,995%
Eiweiss	21,775%	(nicht bestimmt)

Fig. 4. Fall 16.



Zuckungskurve des M. Gastrocnemius.
A. Kranke Seite. B. Gesunde Seite.
Belastung 20 g., Vergrösserung 3 fach.
Hebellänge 15 cm.
Max. Reiz. 3 cm R. A.
Zuckungshöhe der kranken Seite ist etwas grösser.

Elektrische Erregbarkeit: Zuckungsgrösse auf der kranken Seite etwas beträchtlicher, absolute Muskelkraft in der Überlastung 30,0 g. auf der kranken und 70,0 gr. auf der gesunden Seite (s. nebenstehende Kurve.).

Mikroskopischer Befund der Gewebsschnitte:

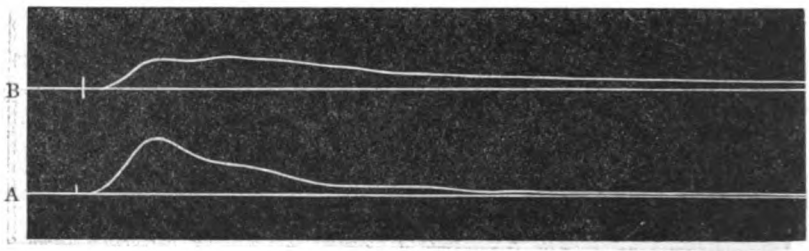
Auf den Schnittpräparaten aus dem Quadriceps bietet das Muskelgewebe überall erhebliche Wucherung des interstitiellen Bindegewebes dar, sodass die einzelnen Bündel von Muskelfasern mehr oder weniger voneinander getrennt. (T. I. Fig. 4) Die Intensität der Wucherung des Interstitiums wechselt je nach den Stellen, an den einen Stellen (a) ist die Wucherung schwach, und hier behalten die Muskelfasern mit mässiger Vermehrung der Kerne fast gänzlich ihre normale Grösse bei, an den anderen (b) hingegen ist die Wucherung auffallend stark, sodass das Bindegewebe auch zwischen die einzelnen Muskelfasern sich hineinschiebt und diese auseinander hält. Diese Fasern sind meist deutlich atrophiert und haben vermehrte Kerne, deren Querschnitte manchmal an Riesenzellen erinnern. Das proliferierte interstitielle Bindegewebe, im Allgemeinen sehr locker gefügt, ist mehr oder weniger reich an aufgeblasenen Kernen und mit kleinen Rundzellen bestreut. Ausserdem findet man stellenweise kleine Haufen von Rundzellen. Das Bindegewebe der inneren Muskelscheide (c) ist auch an der Wucherung beteiligt und etwas reicher an Kernen.

Fall 17. Kaninchen. Injektion von Staphylokokken in Reinkultur in das rechte Kniegelenk am 22. Dezember 1913. Körpergewicht 2,450 Kg.

28 Tage nach der Einspritzung, am 19. Januar 1914 getötet.

Am 24. Dezember, am 3. Tage nach der Injektion bereits erhebliche Gelenkschwellung und Bewegungsstörung, besonders die Streckung stark beschränkt. Oberschenkelstrecker atrophiert.

Fig. 5. Fall 17.



Zuckungskurve des M. Gastrocnemius.
A. Kranke. Seite. B. Gesunde Seite.
Belastung 20 g. Vergrösserung 3 fach.
Hebellänge 15 cm. Max. Reiz. 3 cm R. A.
Zuckungshöhe an der kranken Seite ist grösser als an der gesunden Seite.

16. Januar. Gelenk stark angeschwollen und in Flexionsstellung ankylosiert. Ober- und Unterschenkelmuskeln hochgradig atrophisch. Mm. quadriceps et gastrocnemius infolge von Arthritis und Periarthritis verwachsen und schwer abzulösen. Gelenkgegend längs gespalten, Gelenkhöhle mit grossen Mengen käsiger Substanz ausgefüllt, Kapsel erheblich verdickt.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	79,60%	76,30%
Feste Bestandteile	20,40%	23,70%
Asche	0,974%	1,655%
Eiweiss	13,994%	19,844%

Elektrische Erregbarkeit des Muskels: Zuckungshöhe auf der kranken Seite bedeutender (s. Fig. 5), absolute Muskelkraft 170,0 g. auf der kranken und 200,0 g. auf der gesunden Seite.

Mikroskopischer Befund der Schnitte: Auf den Schnitten aus dem Quadriceps eine Wucherung des Fettgewebes der inneren Muskelscheide, sonst nichts Besonderes.

Fall 18. Kaninchen. Injection des Eiters aus einem Senkungsabszess in das Kniegelenk am 11. März 1915. Körpergewicht 2,150 Kg.

7 Tage nach der Injektion, am 18. März tot. Körpergewicht 2,100 kg.

16. März. Kniegelenk nicht angeschwollen, aber Oberschenkelstrecker etwas deutlich atrophiert.

18. März. Ausgesprochene Atrophie der Oberschenkelmuskulatur, aber Kniegelenk weder angeschwollen noch ankylotisch. Synovialis rauh, hyperämisch, granulationsartig aussehend und stellenweise mit Ekchymosen. Kapsel nicht verdickt. Tibialis anticus der kranken Seite im Vergleich mit dem der gesunden Seite auffallend atrophisch.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	79,40%	75,90%
Feste Bestandteile	20,60%	24,10%
Asche	1,373%	1,446%
Eiweiss	19,369%	18,675%

Mikroskopischer Befund der Gewebsschnitte: Faszie des Quadriceps ohne nennenswerte Veränderungen. In der inneren Muskelscheide hier und da kleinzellige Infiltration. Am Tibialis anticus nichts Erwähnenswertes.

Fall 19. Kaninchen. Injektion des Eiters aus einem Senkungsabszess in das rechte Kniegelenk am 31. Jan. 1914. 10 Tage am Leben, tot am 10. Februar.

10. Februar. Gelenk ohne Schwellung. Gelenkhöhle frei von jeder Veränderung. An der Innen- und Hinterfläche des rechten Oberschenkels bis in die Leisten- und Unterbauchgegend reichliche käsige Massen unter der Haut. Rechter Oberschenkelstrecker im Vergleich mit dem linken etwas atrophisch.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	77,90%	77,40%
Feste Bestandteile	22,20%	22,60%
Asche	1,015%	1,171%
Eiweiss	19,753%	20,640%

Mikroskopie der Schnitte: Nichts Besonderes.

Fall 20. Kaninchen. Injektion des Eiters eines Senkungsabszesses in das linke Kniegelenk am 11. März 1915. Körpergewicht 2,550 Kg.

14 Tage am Leben, am 25. März getötet. Körpergewicht 2,500 Kg.

15. März. Oberschenkelmuskulatur der linken Seite atrophisch. Gelenk ohne sichtbare Veränderungen.

25. März. Gelenk weder angeschwollen noch ankylosiert, aber Oberschenkelstrecker deutlich atrophiert. Gelenkhöhle mit schmutzigem Eiter, Gelenkflächen hyperämisch.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	77,09%	76,60%
Feste Bestandteile	22,90%	23,39%
Asche	1,076%	1,071%
Eiweiss	18,562%	19,312%

Mikroskopie der Schnitte: Ohne nennenswerte Veränderungen.

Fall 21. Kaninchen. Injektion des Eiters eines Senkungsabszesses in das linke Kniegelenk am 7. Oktober 1913. Körpergewicht 1,230 Kg.

41 Tage nach dem Eingriff, am 16. November tot.

23. Oktober. Gelenk in geringem Grad angeschwollen. Streckbewegung beschränkt.

13. November. Gelenk angeschwollen und ankylotisch, beträchtliche Atrophie der Oberschenkel- und Wadenmuskeln.

16. November. Atrophie aller Muskeln des kranken Beines palpatorisch nachweisbar. Das ganze Gelenk angeschwollen und in der Bewegung beschränkt. Gelenkkapsel verdickt und entzündet. Käsige Masse im Gelenk und an der Oberschenkelfaszie. Gelenkhöhle mit mässiger Flüssigkeitsansammlung, Synovialis nur leicht gerötet.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	79,67%	79,49%
Feste Bestandteile	20,33%	20,51%
Asche	1,10%	1,28%
Eiweiss		(nicht bestimmt)

Mikroskopie der Schnitte nicht ausgeführt.

Fall 22. Kaninchen. Körpergewicht 1,750 Kg.

Injektion des Eiters eines Senkungsabszesses in das rechte Kniegelenk am 31. Januar 1914.

67 Tage nach dem Eingriff, am 8. April geschlachtet. Körpergewicht 1,250 Kg.

24. Februar. Rechtes Bein in geringem Grade angeschwollen, aber frei von jeder Bewegungsstörung. Atrophie der Muskulatur nicht fühlbar.

3. März. Gelenk deutlich angeschwollen, aber nicht ankylotisch. Atrophie des Quadriceps nicht fühlbar.

10. März. Gelenk geschwollen, aber frei beweglich. Atrophie des Quadriceps deutlich fühlbar. Hinterfläche des Oberschenkels und Wade leicht atrophisch.

8. April. Gelenk mittelmässig angeschwollen, aber nicht steif. Quadriceps stark atrophisch, Gastrocnemius ebenfalls atrophisch. Granulationsartige Gewebe und Eiter in der Gelenkhöhle. Gelenkenden frei. Kapsel verdickt und an der Innenfläche zahlreiche Haufen von Knötchen.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	76,116%	75,34%
Feste Bestandteile	23,884%	24,66%
Asche	1,499%	1,676%
Eiweiss	18,0%	21,75%

Mikroskopie der Schnitte nicht vorgenommen.

Fall 23. Kaninchen. Körpergewicht 1,700 Kg.

Injektion einer Lösung von Tuberkelbazillen in Reinkultur in das linke Kniegelenk am 22 Juli 1915.

11 Tage am Leben und am 2. August getötet. Körpergewicht 1,650 Kg.

29. Juli. Geschwür an der Injektionsstelle; Eitersekretion. Umgebung des Gelenks geschwollen. Atrophie des Oberschenkelstreckers. Gelenkbewegung nicht beschränkt.

2. August. Eitersekretion aus dem Geschwür, an einem Teil desselben käsiger Belag. Erhebliche Anschwellung des Gelenks mit mässiger Beschränkung der Bewegung Beträchtliche Umfangsabnahme der Streckseite des Oberschenkels fühlbar. Tuberkulöser Eiter im Gelenk.

Gewicht der Muskeln.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
M. quadriceps femoris	17,0 g.	22,7 g.
M. tibialis anticus	3,0 g.	3,5 g.

Analyse des ausgeschnittenen Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	75,86%	75,48%
Feste Bestandteile	24,138%	24,517%
Asche	1,327%	1,389%
Eiweiss	19,793%	20,250%

Mikroskopischer Befund der Schnitte: Am Quadriceps nichts Abnormes. Tibialis anticus mit leichter Vermehrung der Zellkerne.

Fall 24. Kaninchen. Injektion einer Lösung von Tuberkelbazillen in Reinkultur in das linke Kniegelenk am 22. Juli 1915. Körpergewicht 2,150 Kg.

Am 9. August geschlachtet. Körpergewicht 2,100 Kg.

29. Juli. Anschwellung des Gelenks mit geringer Bewegungsstörung. Abszessbildung an der Injektionsstelle, spontaner Durchbruch des Abszesses und Eiterabsonderung. Quadriceps atrophisch.

9. August. Eitersekretion aus dem Geschwür an der Injektionsstelle. Gelenk angeschwollen, Streckbewegung beschränkt, aber der Gang noch möglich. Tuberkulöser Eiter im Gelenk, Kapsel verdickt. Atrophie der Oberschenkelstreckers fühlbar. An der Vorderfläche des Ober- und Unterschenkels erweiterte Gefässe durch die Haut sichtbar.

Gewicht der Muskeln.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
M. quadriceps femoris	16,2 g.	13,2 g.
M. tibialis anticus	3,6 g.	5,2 g.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	77,178%	76,425%
Feste Bestandteile	22,822%	23,584%
Asche	1,004%	1,226%
Eiweiss	19,424%	19,462%

Gewebsschnitte bieten mikroskopisch nichts Abnormes dar.

Fall 25. Kaninchen. Injektion einer Lösung von Tuberkelbazillen in Reinkultur in das linke Kniegelenk am 22. Juli 1915. Körpergewicht 2,350 Kg.

31 Tage nach dem Eingriffe, am 24. August getötet. Körpergewicht 2,200 Kg.

29. Juli. Gelenk angeschwollen, Abszessbildung an der Injektionsstelle, spontaner Durchbruch und Eitersekretion. Gelenkbewegung etwas beschränkt. Atrophie des Quadriceps fühlbar.

24. August. Tier gut genährt. Mittelmässige Schwellung des Gelenks ohne Ankylose, geringe Bewegungsstörung, aber normaler Gang. Geschwürfläche an der Injektionsstelle mit käsigem Belag ohne Schmerzen. Oberschenkelstrecker auffallend atrophisch und weich. Nach Isolierung des Muskels findet man einen grossen mit der Gelenkhöhle kommunizierenden Eiterherd an der unteren äusseren Seite der Gelenkkapsel.

Gewicht der Muskeln.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
M. quadriceps femoris	13,5 g.	21,1 g.
M. tibialis anticus	3,8 g.	4,7 g.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	76,87%	76,55%
Feste Bestandteile	23,13%	23,45%
Asche	1,457%	1,524%
Eiweiss	15,606%	18,637%

Mikroskopie der Schnitte: Am Quadriceps umschriebene Kernwucherung der Faszie und geringe kleinzellige Infiltration.

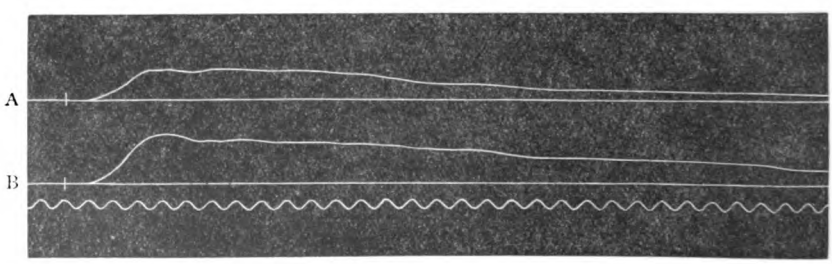
Fall 26. Kaninchen. Injektion einer Lösung von Tuberkelbazillen tn Reinkultur in das rechte Kniegelenk am 16. Januar 1914. Körpergewicht 2,400 Kg.

58 Tage nach der Injektion, am 14. März getötet. Körpergewicht 1,800 Kg.

6. März. Gelenk ohne Schwellung und Ankylose, aber Quadriceps etwas atrophisch. Muskeln an der Hinterfläche des Oberschenkels, Gastrocnemius und Tibialis anticus ebenfalls etwas atrophisch.

14. März. Farbe, Glanz und Konsistenz der entblössten Muskeln normal. Oberschenkelstrecker etwas atrophisch. Spärliche etwas trübe Flüssigkeit im Gelenk. Gelenkflächen etwas gerötet und entzündet, Kapsel nicht verdickt. Elektrische Erregbarkeit: Zuckungshöhe auf der kranken Seite gering, auf der gesunden Seite etwas beträchtlich. Absolute Muskelkraft in der Überlastung auf der kranken Seite schwach und beträgt 225 g., auf der gesunden Seite 395 g.

Fig. 6. Fall 26.



Zuckungskurve des M. Gastrocnemius.
A. Kranke Seite. B. Gesunde Seite.
Belastung 20 g. Hebellänge 15 cm. Zeit. 0,01 sek.
Vergrösserung 3 fach. Max. R. 4 cm. R. A.
Zuckungshöhe an der kranken Seite kleiner, als an der gesunde Seite.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	73,60%	72,20%
Feste Bestandteile	26,40%	27,80%

Asche	1,742%	1,835%
Eiweiss	22,884%	22,937%

Histologisch nicht untersucht.

Fall 27. Kaninchen. Injektion einer Lösung von Tuberkelbazillen in Reinkultur in das rechte Kniegelenk am 16. Januar 1914. Körpergewicht 2,400 Kg.

Am 25. März, 69 Tage nach der Injektion, getötet. Körpergewicht 2,400 Kg.

3. März. Am Kniegelenk keine Veränderung, aber Quadriceps etwas atrophisch.

10. März. Kniegelenk gut beweglich, weder geschwollen noch steif; aber Quadriceps atrophisch. Atrophie der Muskeln an der Hinterfläche des Oberschenkels, Gastrocnemius und Tibialis anticus deutlich fühlbar.

26. März. Gelenk in leichter Flexionsstellung, nicht geschwollen, aber in der Streckbewegung etwas gestört. Atrophie der Muskeln wie am 10. März. Im Innern des Gelenks nichts Abnormes.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	74,30%	
Feste Bestandteile	25,70%	(nicht bestimmt)
Asche	1,182%	
Eiweiss	21,526%	

Fall 28. Kaninchen. Injektion von akut-gonorrhoischem Eiter in das linke Kniegelenk am 18. Februar 1914. Körpergewicht 2,400 Kg.

Am 16. März, 36 Tage nach der Injektion getötet. Körpergewicht 2,400 Kg.

3. März. Gelenk frei beweglich, ohne Schwellung und Ankylose. Atrophie der Oberschenkelmuskulatur nicht fühlbar.

26. März. Gelenk weder geschwollen, noch steif. Keine Muskelatrophie. In der Gelenkhöhle nichts Abnormes.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	74,80%	
Feste Bestandteile	25,20%	
Asche	1,562%	(nicht untersucht)
Eiweiss	17,125%	

Fall 29. Kaninchen. Injektion von 1,5 cc. Aszitesflüssigkeit von einem Kranken mit Leberzirrhose in das rechte Kniegelenk am 20. September 1913. Körpergewicht 1,040 Kg.

Am 23. November, 64 Tage nach der Injektion, getötet.

6. Oktober. Nichts Abnormes.

23. Oktober. Linkes Kniegelenk scheint etwas geschwollen zu sein, Streckung etwas unvollkommen.

13. November. Gelenk etwas geschwollen, Streckung etwas unvollkommen. Muskelatrophie nicht fühlbar.

23. November. Muskelatrophie nicht deutlich fühlbar. Nach Ablösung der Haut und Entblössung der Muskeln erscheinen die Mm. Quadriceps und Tibialis anticus links kleiner als rechts. Gelenk etwas angeschwollen. Gelenkhöhle ohne jede Veränderung.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	81,38%	81,07%
Feste Bestandteile	18,62%	18,93%
Asche	1,09%	1,12%
Eiweiss	22,75%	23,012%

Fall 30. Kaninchen. Immobilisierung des rechten Kniegelenks mit einem Gipsverband am 1. Dezember 1913. Körpergewicht 2,450 Kg.

7 Tage am Leben, tot am 7. Dezember, Körpergewicht 2,100 Kg. Oberschenkelmuskulatur auffallend atrophisch. Gelenk in Flexionsstellung ankylotisch. Nach Ablösung der Haut erscheint die Muskelatrophie noch deutlicher. Zahlreiche erweiterte Gefässe unter der Haut. Starke Hyperämie im Gelenke.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	75,4%	77,08%
Feste Bestandteile	24,6%	22,92%
Asche	1,14%	1.28%
Eiweiss	23,625%	23,8%

Fll 31. Kaninchen. Ruhigstellung des linken Kniegelenks durch einen Gipsverband am 23. März 1915. Körpergewicht 3,0 Kg.

7 Tage nach Anlegung des Gipsverband, am 30. März getötet. Körpergewicht 3,0 Kg.

Oberschenkelstrecker deutlich atrophisch. Gelenk frei von Schwellung und Ankylose. An der Vorderfläche des Oberschenkels zahlreiche geschlängelte und erweiterte Gefässe unter der Haut. Gelenkhöhle mit trüber, zäher, blutiger Flussigkeit. Starke Hyperämie der Synovialis.

Gewicht der Muskeln.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
M. quadriceps femoris	23,0 g.	30,5 g.
M. tibialis anticus	3,7 g.	3,8 g.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	75,11%	78,1%
Feste Bestandteile	24,89%	21,9%
Asche	1,669%	1,182%
Eiweiss	19.968%	15.437%

Mikroskopie der Schnitte: Quadriceps an einzelnen Stellen mit zerrissenen Muskelfasern (sog. wachsartige Entartung). Muskelkerne im Allgemeinen zur mässigen Vermehrung geneigt, interstitielles Bindegewebe stellenweise fleckig verdickt (a), und an den verdickten Stellen relativ reich an grossen Kernen und mit zerstreuten kleinen Rundzellen (T. II. Fig 1). Faszie auch an manchen Stellen verdickt und einem Granulationsgewebe ähnelnd; Bindegewebsbündel an ihrer Oberfläche mit deutlichem grobfaserigem Bau, in den tieferen Schichten aber aus feinen Fasern und auffallend locker gefügt und mit stark aufgeblasenen kugligen oder kurz elliptischen Zellkernen

spärliche zerstreute Rundzellen. (s. T. II, Fig 5)

Fall 32. Kaninchen. Ruhigstellung des rechten Kniegelenks mittels eines Gipsverbandes am 23. März 1915. Körpergewicht 1,800 Kg.

14 Tage am Leben und getötet am 6. April. Körpergewicht 1,550 Kg.

6. April. Oberschenkelstrecker hochgradig atrophiert. Gelenk nicht angeschwollen, aber mittelmässig ankylotisch. Spärliches Exsudat im Gelenk. Viele erweiterte Gefässe unter der Haut.

Gewicht der Muskeln.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
M. quadriceps femoris...	13,0 g.	16.7 g.
M. tibialis anticus	3;6 g.	3,6 g.

Analyse der Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	76,40%	77,70%
Feste Bestandteile...	23,60%	22,30%
Asche	1,50%	11,47%
Eiweiss	20,10%	16,96%

Mikroskopie der Schnitte: Nichts Bemerkenswertes.

Fall 33. Kaninchen. Ruhigstellung des rechten Kniegelenks mit einem Gipsverband am 8. Juli 1915. Körpergewicht 2,700 Kg.

27 Tage am Leben. am 3. September getötet. Körpergewicht 2,050 Kg.

23 Juli. Bedeutende Atrophie der Muskulatur an der Streckseite des Oberschenkels, oberhalb des Kniegelenks fühlbar.

2. August. Gipsverband zerbrochen, ein zweiter angelegt Starke Atrophie des Oberschenkelstreckers fühlbar. 3. September. Entfernung des Gipsverbandes. Oberschenkelstrecker auffallend atrophiert. Starke Abmagerung. Gelenk etwas angeschwollen, mit geringem Exsudat. Gelenkflächen rauh. Der isolierte Quadriceps auffallend verkleinert und etwas blass. Im Unterhautzellgewebe zahlreiche erweiterte und geschlängelte Gefässe.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	77,35%	74,80%
Feste Bestandteile...	22,65%	25,20%
Asche	1,552%	1,613%
Eiweiss	19,693%	22,862%

Mikroskopie der Schnitte (T. II. Fig. 6): Im interstitiellen Gewebe trifft man hier und da Fettgewebe (a) an, das wahrscheinlich keine pathologische Bildung ist. Muskelgewebe, besonders unter der Faszie etwas atrophisch und an einigen Stellen mit geringer Kernvermehrung. Die auffallendste Veränderung, die man im Präparate wahrnimmt, ist eine Erweichung der Muskelfasern (b); die kontraktile Substanz zahlreicher Muskelfasern ist völlig der Querstreifung verlustig geworden und in einem hyalinen Thrombus ähnliche schwach färbbare Massen verwandelt. Weil diese Massen dicht neben einander im Sarkolemm gelagert sind, erscheinen sie auf dem Querschnitt

wie ein Angiom, Muskelkerne scheinen etwas vermehrt. Interstitielles Bindegewebe und Faszie frei von Veränderungen.

Fall 34. Kaninchen. Immobilisierung des linken Kniegelenks mit einem Gipsverband am 8. Juli 1915. Körpergewicht 2.300 Kg.

30 Tage am Leben, getötet am 6. September. Körpergewicht 1,950 Kg.

23. Juli. An der Vorderfläche des Oberschenkels, am oberen Ende des Gipsverbandes ein seichtes Geschwür. Beträchtliche Abmagerung des Oberschenkelstreckers fühlbar. 24. August. Gipsverband zerbrochen, ein neuer angelegt. Oberschenkelstrecker deutlich atrophisch. Gelenk ohne Veränderungen.

6. September. Oberschenkelstrecker stark atrophiert. Geschwür an der Oberfläche. Am Gelenk bis auf eine geringe Beschränkung der Beugung nichts Abnormes. Auf den ersten Blick erkennbare Atrophie des entblössten Quadriceps. Viele erweiterte Gefässe im Unterhautzellgewebe.

Gewicht der Muskeln.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Quadriceps femoris	10,1 g.	19,3 g.
Tibialis anticus	3,5 g.	3,6 g.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	78,38%	73,48%
Feste Bestandteile	21,62%	26,52%
Asche	0,973%	1,326%
Eiweiss	16,025%	21,906%

Mikroskopie der Schnitte: Nichts Besonders.

Fall 35. Kaninchen. Ruhigstellung des rechten Kniegelenks mit einem Gipsverband am 22. Januar 1914. Körpergewicht 3,550 Kg.

Am 12. März getötet. Körpergewicht 2,750 Kg.

10. Februar. Erneuerun des Gipsverbandes. Auffallende Abmagerung des Quadriceps. Gastrocnemius auch atrophisch. Gelenk intakt.

12. März. Bedeutende Atrophie des Quadriceps, Gastrocnemius und Tibialis anticus. Zahllose erweiterte und geschlängelte Gefässe unter der Haut. Am Gelenk nichts Besonderes, Gelenkhöhle auch frei.

Gewicht der Muskeln.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Quadriceps femoris	12,56 g.	15.50 g.
Tibialis anticus	4,60 g.	5,40 g.

Elektrischer Versuch (s. Fig. 7):

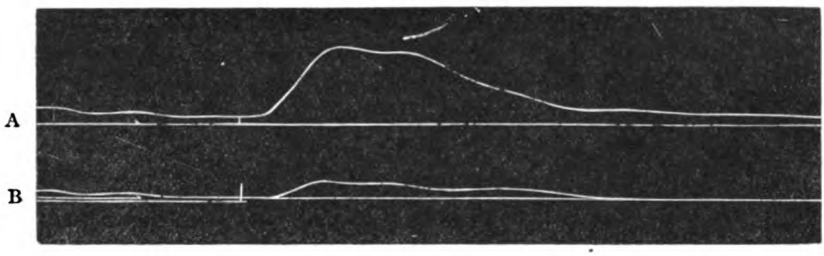
Zuckungshöhe auf der kranken Seite bedeutend, auf der gesunden aber sehr gering. Absolute Muskelkraft auf der kranken Seite 500 g., auf der gesunden 300 g.

Analyse des Quadriceps.

	Kranke Seite	Gesunde Seite
Wasser	76,40%	69,50%
Feste Bestandteile...	23,60%	30,50%

Asche	1,13%	1.58%
Eiweiss	19,54%	25,93%

Fig. 7. Fall 35.



Zuckungskurve des M. gastrocnemius.
A. Kranke Seite. B. Gesunde Seite.
Belastung 20 g. Vergrösserung 3 fach.
Hebellänge 15cm. Max. R. 4cm R. A.
Zuckungshöhe an der kranken Seite bedeutend grösser, als an der gesunden.

Uebersieht man den Verlauf der oben geschilderten Tierversuche, so findet man, dass die Tiere in den meisten Fällen die Bewegung des betreffenden Kniegelenks nicht einstellten, sondern sich im Käfig munter bewegten. Trotzdem das Kniegelenk, wie in Fall 16 und 17, hochgradig angeschwollen war, verhielten sich die Tiere nicht ruhig. Im Gipsverbande waren sie aber in der Bewegung des betreffenden Gelenks und damit zugleich auch des ganzen Körpers meist gehindert. Die Anschwellung des Gelenks trat nach Einspritzung von Eiterkokken verhältnismässig deutlich hervor, sonst aber war sie meist wenig ausgesprochen. Nach Einspritzung von Eiterkokken und Anlegung des Gipsverbandes trat frühzeitig, schon in 4-5 Tagen, eine sehr starke, deutlich fühlbare Atrophie der Muskulatur ein. Nach Einspritzung von Chemikalien aber fühlte man im Entzündungsstadium nur eine wenig ausgesprochene Atrophie der Muskulatur, und nach Einverleibung von Tuberkelbazillen entwickelte sich die Atrophie relativ langsam. Jedenfalls konnte man in allen Fällen palpatorisch eine Muskelatrophie deutlich nachweisen. Im Allgemeinen trat dieselbe bei stürmischen Entzündungserscheinungen sehr rasch und in hohem Grade auf; bei langsam verlaufender Entzündung aber machte sich die Atrophie auch langsam bemerkbar. Ausserdem führten

einige besondere Versuchsmethoden auch zu besonderen Resultaten.

C. Makroskopisch-anatomische Befunde an den Versuchstieren.

Wenn man in das Kniegelenk Chemikalien einspritzte, so kamen meist 8 Tage darauf Flüssigkeitsansammlung im Gelenk und entzündliche Rötung der Gelenkflächen zustande, wie im Fall 1, 3, 6 etc. Dementsprechend fand man bei der Obduktion die Muskulatur in leicht atrophischem Zustande. Im Fall 8 und 10 wurde man schon im Anfangsstadium ausgeprägter entzündlicher Erscheinungen gewahr, die durch Reagentien mit intensiver Aetzwirkung herbeigeführt wurden. Hier war auch der Muskelschwund entsprechend den stärkeren entzündlichen Erscheinungen ausgeprägter, als nach Applikation anderer Versuchsmittel. Auch diejenigen Reagentien, welche im Beginn nur geringe entzündliche Veränderungen hervorriefen, verschlimmerten dieselben mit der Zeit etwas, aber die Muskelatrophie nahm nicht immer in demselben Masse zu, vielmehr verharrte sie im weiteren Verlauf in demselben Grade wie im Beginn (s. Fall 2, 5, 7, 9, u.s.w.). Diese Verhältnisse treten in dem später zu erwähnenden Resultate der Muskelanalyse besonders deutlich hervor. In der Mehrzahl der Fälle nahm die Atrophie nach Einspritzung von chemischen Stoffen eher an Intensität ab, wie im Fall 7 und 9 (vergl. unten die „Betrachtungen über die quantitative Muskelanalyse").

Nach Injektion von Eiterkokken in das Kniegelenk kam es in 8 Tagen schon zu einer akuten eiterigen Entzündung mit Schwellung des Gelenks und Ansammlung grosser Mengen Eiter in der Gelenkhöhle, sowie mit Muskelatrophie, wie im Fall 12, 13 und 14.

Im weiteren Verlaufe verschlimmerten sich die lokalen Symptome wie im Fall 16 (21 Tage) und im Fall 17 (28 Tage) immer mehr und mehr, und die Muskulatur wurde immer dünner und dünner, was auch durch das Ergebnis der Muskelanalyse bestätigt wurde.

Die Injektion eines Gemisches von tuberkulösem Eiter und Tuberkelbazillen ins Kniegelenk hatte sehr selten eine akute

Gelenkentzündung, wie wir sie nach Injektion von Eiterkokken beobachteten, zur Folge. Wie bei Fall 18 (7 Tage), 19 (10 Tage) und 20 (14 Tage), war die Gelenkhöhle entweder ganz normal, oder die Gelenkflächen waren rauh oder leicht hyperämisch und ohne jede sonstige deutlich wahrnehmbare Veränderung. Ferner war das Kniegelenk frei beweglich und nicht angeschwollen. Aber die Muskelatrophie war gut fühlbar. Erst im weiteren Verlaufe stellten sich deutliche Veränderungen ein; das Kniegelenk schwoll nach und nach an, wie im Fall 21 (41 Tage) und 22 (67 Tage), die Gelenkhöhle füllte sich mit Eiter oder käsiger Masse an, die Gelenkflächen waren gerötet, die Gelenkkapsel verdickt, und die Muskelatrophie beträchtlich. Hier lagen also weit ausgeprägtere Veränderungen als bei Fall 18, 19 und 20 im Anfangsstadium vor. Ausserdem war der Muskelschwund sehr stark. Die Reinkultur von Tuberkelbazillen erwies sich in der Tat virulenter als im Fall 18, 19 und 20 und führte wie im Fall 23 (11 Tage) und 24 (18 Tage) verhältnismässig früh zur Gelenkschwellung mit Verdickung der Kapsel, Neubildung von Gefässen und Eiteransammlung im Gelenk und zu einer sowohl makroskopisch als auch quantitativ-analytisch nachweisbaren stärkeren Muskelatrophie.

Im Allgemeinen waren nach Injektion von Tuberkelbazillen im Frühstadium die entzündlichen Erscheinungen und die Muskelatrophie geringfügig, aber im Spätstadium verschlimmerten sie sich bedeutend. Im Fall 26 waren die Veränderungen am Gelenk nicht so ausgeprägt wie im Fall 18, 19 und 20, aber die Gelenkflächen waren gerötet, die Gelenkhöhle mit trüber seröser Flüssigkeit angefüllt, der Wassergehalt des Muskels auffallend vermindert.

Fixierte man das Kniegelenk mit einem Gipsverband, so atrophierte der Quadriceps, wie im Fall 30 und 31, von der 1. Woche an beträchtlich, und es wurden unter der Haut zahlreiche erweiterte und geschlängelte Gefässe sichtbar. Im Fall 30 kam es gar zur Exsudation zäher blutiger Flüssigkeit und zur Ankylose. Dann bestanden dieselben Symtome, wie erweiterte Gefässe und hochgradige Muskelatrophie, fast unverändert fort, obgleich es wie im Fall 32 bis 35 ungefähr nach 1 Monate auch zur Ansammlung seröser Flüssigkeit im Gelenk kam. Allein die Resultate der quantitativen Muskelanalyse weisen, entgegen den Resultaten, die

man mit den sonstigen Versuchsmitteln erzielt hatte, nach etwa 1 Woche meist eine Zunahme, im späteren Stadium indes eine Abnahme aller Bestandteile auf, wie ich es unten näher besprechen werde. Das Umgekehrte gilt von dem Wassergehalt; dieser nahm anfangs ab und später zu. Die mechanische Störung durch den Gipsverband, die mit einer eiterigen Entzündung nichts zu tun hatte, verursachte, wie schon aus dem makroskopischen Befund ersichtlich, im Früh- und Spätstadium starke Muskelatrophie und Gefässerweiterung, wahrscheinlich durch die Einwirkung von Druck und Schwere, wodurch die Zirkulation gestört wurde und infolgedessen die inneren Bestandteile des betreffenden Gewebes Veränderungen erfuhren. Die Muskelatrophie nach Anlegung eines Gipsverbandes verdankt ihre Entstehung der Schwere des Gipses und dem Nichtgebrauch des Gliedes; sie ist sehr hochgradig, tritt akut auf und unterscheidet sich in ihrer Natur von den Atrophien, die durch anderweitige Ursachen bedingt sind.

Alles in Allem erblicke ich in den Obduktionsbefunden nach Einspritzung von Chemikalien und Bakterien, sowie nach Anlegung des Gipsverbandes denselben Befund, wie nach Injektion von Chemikalien und Bakterien (s. oben) und dieselben Ergebnisse, wie die der quantitativen Muskelanalyse (s. unten). Nach Injektion von Eiterkokken waren nämlich die lokalen Veränderungen und die Muskelatrophie schon in der 1. Woche stärker ausgesprochen als nach den sonstigen Eingriffen am Gelenk und nahmen mit der Zeit immer mehr an Intensität zu. Die Einspritzung von Tuberkelbazillen beeinflusste im Beginn nur langsam das Gelenk, mit der Zeit aber wurde ihre Einwirkung immer deutlicher. Die chemischen Reagentien hatten im Anfangsstadium eine vorübergehende Reaktion in Form einer leichten Gelenkentzündung und schwachen Muskelatrophie zur Folge. Stark ätzende Flüssigkeiten riefen allerdings im Anfange Gelenkentzündung und Muskelatrophie in stärkerem Grade hervor, die sich indes nicht verschlimmerten, sondern allmählich nachliessen. Im Gipsverband atrophierte die Muskulatur von Anfang an sehr hochgradig Hier kam es zur Dilatation subkutaner Gefässe und in schlimmen Fällen zu Blutungen in's Gelenk; die Muskulatur schwand mehr oder weniger im weiteren Verlaufe, der Zustand der Muskelatrophie war von dem bei den übrigen Versuchsmitteln ganz verschieden.

D. Vergleich der Gewichte der Muskeln.

Die bisher übliche Methode zur Bestimmung des Grades der arthrogenen Muskelatrophie besteht in Isolierung und Wägung der einzelnen Muskeln der gesunden und kranken Seite. Diese Methode ist aber keine exakte, weil es sehr schwer ist, an jedem Muskel Bauch, Ursprung und Ansatz, Faszie etc, streng voneinander zu sondern; noch schwieriger, ja fast unmöglich ist es, die beiderseitigen Muskeln genau in derselben Weise zu isolieren. Gelingt die exakte Isolierung der Muskeln der kranken Seite nicht genügend, so kann man den Grad der Atrophie nicht genau taxieren. Es kann sogar vorkommen, dass die Muskeln der kranken Seite an Gewicht zugenommen zu haben scheinen, und dass man infolgedessen eine Muskelhypertrophie annehmen muss, während in Wirklichkeit eine Muskelatrophie vorliegt. Ferner ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass der Wasserverlust der Muskulatur während der Ausführung der Versuche nicht gleichmässig vor sich geht und die Versuche hierdurch noch an Genauigkeit verlieren, sodass man bloss auf eine ungefähre Schätzung angewiesen ist. Ich war bestrebt, solche Uebelstände nach Kräften zu vermeiden. Von 35 Fällen gelang es mir, in 12 Fällen den Quadriceps femoris und in 11 Fällen den Tibialis anticus relativ streng zu trennen, um die Gewichte der Muskeln der kranken und der gesunden Seite miteinander vergleichen zu können. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, fehlte auf der kranken Seite in keinem Falle eine Abnahme des Gewichtes der Muskeln. Mit anderen Worten blieben die Muskeln, die mit dem Gelenk in Verbindung stehen, bis zu einem gewissen Grade von der Atrophie nicht verschont. Der Grad der Atrophie wechselte je nach den Versuchsarten und der Zeitdauer der Gelenkleiden und diejenigen Muskeln, welche mit dem betreffenen Gelenk in unmittelbarer Beziehung stehen, atrophierten am meisten. In der Tat betrug in meinen Versuchen die Gewichtsabnahme des Quadriceps femoris 23,8 %, und die des Tibialis anticus 11,1 % im Durchschnitt. Der erstere atrophierte also mehr als doppelt so stark als der letztere.

Anatomisch spielt der Quadriceps femoris eine bedeutende Rolle bei der Bewegung des Kniegelenks; dazu kommt noch, dass nach V. Mosengeil und Tillmanns die von dem Kniegelenk ausgeführte Lymphe über die Streckseite des Gelenks nach der

Tabelle 1. **Gewichtsabnahme der Muskeln.**

Fall	Versuchsmethode.	Tage	Gewicht des Quadriceps				Gewicht des Tibialis ant.			
			Gesunde Seite	Kranke Seite	Differenz	%	Gesunde Seite	Kranke Seite	Differenz	%
1	Injektion von Karbolsäure	7	20,4 g	18,2 g	2,2 g	10,7	2,3 g	2,2 g	0,1 g	4.3
3	„ von Jodtinktur	7	19,0	17.4	1,6	8,4	4,3	3,8	0,5	11,6
5	„ „	57					1,8	1,7	0,1	5,5
8	„ v. Chlorzinklösung	7	26,5	24,1	2,4	9,0				
13	„ v. Streptokokken-Reinkultur	7	18,5	14,6	3,9	21,1	4,6	4,4	0,2	4,3
14	„ „	7	23,5	18,3	5,2	22.1				
23	„ v. Tuberkelbazillen-Reinkultur	11	22,7	17,0	5,7	25,1	3,5	3,0	0,5	14,3
24	„ „	18	23,2	16,2	7,0	30,2	5,2	3,6	1,6	30,7
25	„ „	31	21,1	13,5	7,6	36,6	4,7	3,8	0,9	19,2
31	Gipsverband	7	30,5	23,0	7,5	24,5	3,8	3,7	0,1	2,6
32	„	14	16,8	13,0	3,8	32,6	3,6	3,6	0,	
34	„	30	19.3	10,1	9.2	47,6	3,6	3,5	0,1	2,8
35	„	49	15,5	12,6	2,9	18,7	5,4	4,6	0,8	14,8
Durchschnitt			21,2	16,3	4,9	23,8	3,8	3.4	0,4	11,1

Leistengegend fliesst. Aus den beiden Momenten erklärt sich, warum der Muskel von der Gelenkentzündnng so stark beeinflusst und von Entzündungsprodukten und Toxinen ergriffen wird, so dass er allein einer hochgradigen Atrophie anheimfällt. Dagegen wird der Tibialis anticus, obgleich er ebenfalls ein Strecker der unteren Extremität ist, von der genannten Lymphe nicht bespült und bleibt deshalb von der Einwirkung der Entzündungsprodukte und Toxine verschont. Ausserdem wird ihm keine so grosse Rolle bei der Bewegung des Kniegelenkes zuteil, wie dem Quadriceps femoris. Daher wird er von Gelenkentzündung nur wenig beeinflusst und atrophiert nur in geringem Masse.

E. Fischer macht für die Prädisposition der Strecker für die arthrogene Muskelatrophie folgende Momente verantwortlich: Verschiedenes Verhalten der die Beuger und Strecker des Gelenks versorgenden Nerven und Nervenzentren, verschiedene Qualität der Muskelsubstanz der Flexoren und Extensoren, innigere Verbindung der Strecker mit dem entzündeten Gelenk oder mit der Faszie und Haut, besonders aber verschiedene Zirkulations- und Spannungsverhältnisse an der Streck- und Beugeseite. Leser leitet die Atrophie der Streckmuskulatur von der Spannung der Gelenkkapsel ab. Nach Duplay und Cazin soll der Quadriceps deshalb mit Vorliebe von Atrophie befallen werden, weil die Nerven, welche die Kapsel des Kniegelenks versorgen, grösstenteils direkt von den Nervenfasern des Cruralis stammen, die den Quadriceps versorgen.

Fast in jedem der 13 Fälle atrophierte der Quadriceps in hohem Grade.

Vergleicht man den Grad der Gewichtsabnahme der beiden Muskeln nach den Versuchsmitteln, so erfuhr, wie aus Tabelle 2 ersichtlich, der

Quadriceps femoris	durch Chemikalien	9,5 %
	durch Eiterkokken	21,1 %
	durch Tuberkelbazillen	30,4 %
	und durch den Gipsverband	30,8 %
	Gewichtsabnahme, und der	
Tibialis anticus	durch Chemikalien	7,9 %
	durch Eiterkokken	4,3 %
	durch Tuberkelbazillen	21,4 %
	und durch den Gipsverband	6,7 %
	Gewichtsabnahme.	

Tabelle 2.

Gewichtsabnahme der Muskeln durch verschiedene Versuchsmittel.

Fall	Versuchsmittel	Tage	Gewichtsabnahme des M.	
			Quadriceps	Tibialis ant.
A. Chemikalien				
1	Karbolwasser	7	10,7 %	4,3 %
3	Jodtinktur	7	8,4 %	11,6 %
Durchschnitt			9.5 %	7.9 %
B. Bakterien				
13	Reinkultur von Streptokokken	7	21,1 %	4,3 %
23	Reinkultur von Tuberkelbazillen	11	25,1 %	14.3 %
18	do	18	30,2 %	30,7 %
25	do	31	36,0 %	19.2 %
Durchschnitt			30,4 %	21,4 %
C. Gipsverband				
31	Gipsverband	7	24,5 %	2,6 %
32	do	14	32,6 %	
34	do	30	47,6 %	2,8 %
35	do	49	18,7 %	14,8 %
Durchschnitt			30,8 %	6,7 %

Hieraus erhellt dass der Quadriceps durch alle genannten Versuchsmittel eine beträchtliche Atrophie erlitt.

Die Zeitdauer nach Beginn der Versuche übte natürlich auch einen grossen Einfluss auf die Intensität des Muskelschwundes aus; diese aber hing im Wesentlichen von den einzelnen Versuchsmitteln ab. Aus Tabelle 2 ersieht man, dass der Gipsverband und die Tuberkelbazillen sowie Eiterkokken eine sehr starke Atrophie herbeiführten, während die chemischen Mittel nur eine recht schwache Atrophie bedingten. Der Gipsverband begünstigte nämlich durch Druck und Schwere sowie durch Ruhigstellung, und Tuberkelbazillen und Eitererreger sowohl durch ihre spezifischen Toxine als auch durch die Gelenkentzündung und die im Anschluss daran auftretenden Schmerzen die Muskelatrophie in hohem Grade. Die Chemikalien hingegen führten durch ihren Reiz, der wohl auch zu Entzündung und Schmerzen führte, aber nur vorübergehend und viel schwächer auf die Muskulatur einwirkte, als die Bakterien und der Kontentivverband, eine ungleich schwächere Atrophie herbei. Wie Tabelle I es veranschaulicht, atrophierten nach Einspritzung von Jodtinktur in das Kniegelenk die beiden Mm. tibialis antici, und zwar nahmen sie in der 1. Woche um 11,6 %, in der 8. Woche aber nur um 5,5 % an Gewicht ab. Dies kommt uns ungewöhnlich und befremdend vor, doch lässt sich die Sache folgendermassen erklären. Die Jodtinktur wirkte nähmlich durch ihren Reiz nur vorübergehend als ein Entzündungserreger. Wie der Sektionsbefund vom Fall 3 zeigt, wurde das akut entzündete Gelenk durch Exsudat und Schmerzen in der Streckbewegung etwas gestört, und die Muskulatur atrophierte infolge davon relativ stark. Im weiteren Verlaufe ging jedoch der Reiz der keimfreien Chemikalien bald vorüber, und mit ihm liessen die Entzündungssymptome nach; es kam schliesslich zum Stillstand der Atrophie, oder der Muskel konnte sich gar allmählich in der Ernährung etwas erholen. Die leichte Hyperämie der Gelenkflächen im Sektionsbefund vom Fall 5 und die später zu erörternde quantitative Muskelanalyse weisen auf diese Möglichkeit hin.

Nach Einspritzung von Tuberkelbazillen atrophierte der Quadriceps femoris mit der Zeit immer mehr (vergl. Tabelle 1). Es gibt aber bei der Einspritzung von Tuberkelbazillen auch Fälle, wo die Muskulatur 11 Tage nach der Einspritzung bereits eine

Abnahme von 25,1 % zeigte, wie man sie gewöhnlich bei der akuten Entzündung beobachtete. Wenn man jedoch sieht, dass bei Fall 23 (11 Tage) das Gelenk angeschwollen und in der Bewegung etwas gestört, und die Gelenkhöhle voll von tuberkulösem Eiter war, so kann man die Atrophie als eine natürliche Folge ansehen. Dann nahm die Atrophie in den weiteren Stadien vom 18.–31. Tage stufenweise allmählich je um 5 % zu. Diese interessante Tatsache deutet wohl auf die charakterische chronische Natur der tuberkulösen Erkrankung hin, und es liegt die Annahme nahe, dass die Atrophie desto ausgesprochener sein wird, je länger sie dauert. Die Ergebnisse der quantitativen Muskelanalyse bestätigen diese Annahme.

Dass der Quadriceps im Gipsverband ebenfalls mit der Zeit immer an Umfang abnahm, ergibt sich aus Tabelle 1. In der 1. Woche atrophierte er um 24,5 %. In den 3 Stadien vom 14.–30. Tage war der Fortschritt der Atrophie ungleich stärker als nach Einspritzung von Tuberkelbazillen. In der quantitativen Muskelanalyse erwies sich die Muskelatrophie im Gipsverband schwächer als nach Einspritzung von Tuberkelbazillen. Wie in all den Fällen konstatierte man bei der Sektion venöse Stauung und Erweiterung.

Der Gipsverband kann schon nach kurzer Zeit durch seine Schwere und seinen Druck sowie durch eine fast absolute Ruhigstellung des Gliedes einen grossen Einfluss auf die Ernährung der Muskulatur ausüben und eine schnell fortschreitende Atrophie derselben bedingen. Die Muskelatrophie nach Anlegung des Gipsverbandes ist die Folge seiner mechanischen Einwirkung, während der Muskelschwund nach Einspritzung von Chemikalien oder Bakterien die Folge einer bakteriellen oder nicht bakteriellen Entzündung ist. Die Tuberkulose ist vor allem durch eine eigenartige Atrophie gekennzeichnet.

Alles in Allem war die Atrophie bei unseren Versuchen in allen Fällen sicher nachzuweisen. Dann steht es auch fest, dass diejenigen Muskeln, welche mit dem betreffenden Gelenk in unmittelbarer Beziehung stehen, besonders stark atrophierten. Die Eitererreger und Tuberkelbazillen führten durch Hervorrufung einer stürmischen akuten Entzündung oder durch Erzeugung von Toxinen einen beträchtlichen Muskelschwund herbei. Der Gipsverband hingegen verursachte durch Druck und Authebung der

Bewegung in kurzer Frist eine erhebliche Muskelatrophie. Die chemischen Mittel bedingten durch ihren vorübergehenden Reiz bei der Einspritzung eine schnell verlaufende Entzündung mit einer relativ leichten Atrophie, die im weiteren Verlauf an Intensität abnahm, während die Atrophie nach Einspritzung von Bakterien oder nach Anlegung eines Kontentivverbandes mit der Zeit immer auffallender wurde.

E. Mikroskopische Betrachtung des Muskelgewebes.

Ich untersuchte das Muskelgewebe nach der oben genannten Methode in 27 Fällen histologisch, wovon 13 (48,1 %) pathologische Veränderungen zeigten. Dieselben wurden meist am Quadriceps gefunden und waren meist sehr geringgradig. Zwar traf man selten Atrophie der Muskelfasern, Vermehrung der Zellkerne, Rundzelleninfiltration, Wucherung des Bindegewebes etc. an, aber diese Veränderungen waren wenig ausgesprochen. In Fällen, wo das Gelenk nichts Abnormes darbot, traf man auch am Muskelgewebe nichts pathologisches. Wenn im Muskelgewebe einige pathologische Veränderungen sich fanden, so konnte man mit unbewaffneten Augen im Gelenk und in den Weichteilen um das Gelenk Veränderungen konstatieren. Es gab indes auch Fälle, wo man im Gelenk mit unbewaffneten Augen deutlich wahrnehmbare Veränderungen nachwies, während das Mikroskop im Muskelgewebe nichts Krankhaftes entdecken konnte. Das Gewebe wies nach Injektion von Eiterkokken am meisten, in 66,6 % der Fälle, mikroskopische Veränderungen auf, und nach Injektion von chemischen Mitteln sowie nach Ruhigstellung mittels eines Gipsverbandes in 50 %, nach Injektion von Tuberkelbazillen und tuberkulösem Eiter aber bloss in 33,3 %. Da die Injektion von Eiterkokken eine akute eitrige Entzündung und hochgradige Muskelatrophie hervorrief, so hatte sie naturgemäss auch am meisten mikroskopische Veränderungen des Gewebes zur Folge. Aber es ist eine bemerkenswerte Tatsache, dass die Injektion von Tuberkelbazillen und tuberkulösem Eiter relativ wenig mikroskopische Gewebsveränderungen erzeugte, während sie wie in Fall 20-24 tuberkulöse Entzündung oder Eiterherde im Gelenk herbeiführte.

Die Injektion von Tuberkelbazillen und tuberkulösem Eiter bedingte, im Vergleich mit anderen Versuchen, die stärkste Muskelatrophie; trotzdem hatte sie nur geringe mikroskopische Gewebsveränderungen im Gefolge. Deshalb muss man zwischen dem tuberkulösen Virus und dem Muskelschwund eine andere Beziehung annehmen, als zwischen den übrigen Versuchsmitteln und dem Muskelschwund. Hier erscheint die Annahme gerechtfertigt, dass durch Resorption des tuberkulösen Virus eine eigenartige Muskelatrophie ohne sonstige schwere Gewebsveränderungen zustande komme, wie jene hochgradige Abmagerung des Phthisikers. Fall 18 wies eine ziemlich deutlich ausgeprägte Muskelatrophie auf, aber an der inneren Muskelscheide sah man nur hie und da eine Infiltration mit Rundzellen. Bei Fall 25 bestanden neben Muskelatrophie bloss eine umschriebene Wucherung von Kernen an einem Teil der Faszie und eine Infiltration von spärlichen Rundzellen. Nach Injektion von Eitererregern dagegen kam es, wie im Fall 16, zur Vermehrung von Muskelkernen und zur Proliferation des interstitiellen Bindegewebes mit Atrophie der Muskelfasern (s. T. I, Fig. 4) Nach Anwendung der anderen Versuchsmittel kam es ebenfalls zur Proliferation des Fettgewebes der inneren Muskelscheide oder zur Wucherung des interstitiellen Bindegewebes und zur Vermehrung der Kerne.

Nach Injektion von Jodtinktur trat im Fall 3 (T. I, Fig. 1) Verdickung der Faszie und Wucherung des interfibrillären Bindegewebes nahe der Muskelscheide und Vermehrung der kettenartig dicht aneinander gereihten Zellkerne auf. Fall 4 bot dagegen nach Injektion von Jodtinktur weit stärkere lokale Veränderungen dar; das Gelenk war angeschwollen, die Muskeln auffallend atrophisch, die Gelenkkapsel verdickt, und die Gelenkhöhle enthielt käsige Massen in grosser Menge. Histologisch konstatierte man auch hier (T. I, Fig. 2) beträchtliche Wucherung des interstitiellen Bindegewebes, Infiltration von Rundzellen, mässige Atrophie der Muskeln, atrophische Vermehrung der Muskelfaserkerne, sodass die Querschnitte dieser an Langhans'sche Riesenzellen erinnerten. In zwei Fällen von Injektion einer Höllensteinlösung mit Gangrän eines Teiles der Synovialis, des Fettgewebes und der Gelenkkapsel, wie bei Fall 11, waren das Muskelgewebe überall deutlich atrophiert und die einzelnen Muskelfasern dünner, die Muskelkerne überall vermehrt und stellenweise

in Kettenform dicht aneinander gereiht (T. I, Fig. 3).

Die Oberschenkelmuskeln, die im Gipsverband gelegen hatten erwiesen sich schon makroskopisch bedeutend stärker atrophisch, als nach Injektion von chemischen Mitteln oder Bakterien. Hautgefässe erweitert und geschlängelt. Histologisch aber unterschieden sie sich in nichts von den Oberschenkelmuskeln nach Injektion von Chemikalien oder Bakterien, nur dass bei Fall 31 (T. II, Fig. 5) die Muskelfasern stellenweise zerrissen und wachsartig entartet waren. Die Muskelkerne im Allgemeinen mässig vermehrt, das interstitielle Bindegewebe auch stellenweise fleckartig verdickt, die Faszie an einzelnen Stellen wie Granulationsgewebe aussehend. In Fall 33 (T. II, Fig. 6) war das Muskelgewebe besonders unter der Faszie mehr oder weniger atrophisch, die Muskelfasern erweicht und die kontraktile Substanz ohne jede Querstreifung und in eine einem hyalinen Thrombus ähnliche schwachfärbbare Substanz umgewandelt. Fall 32 und 34 zeigten äusserlich deutliche Veränderungen wie Fall 33, histologisch aber nichts Abnormes. Hier konnte man wohl krankhafte Veränderungen der Faszie annehmen, dieselben fehlten jedoch an den Schnitten. Zieht man nun die Tatsache in Betracht, dass bei Fall 31, wie oben erwähnt, die Faszie granulationsartig verdickt und bei Fall 33 das subfasziale Muskelgewebe atrophiert war, so erscheint die Annahme, dass der immobilisierende Verband vermöge seines Druckes an der Haut und Faszie krankhafte Veränderungen hervorgerufen haben, wohl berechtigt. Jedenfalls wechselte der mikroskopische Befund der Gewebe je nach der Entstehungsursache der Atrophie mehr oder weniger. Die histologischen Veränderungen am Gelenk nach Injektion von Tuberkelbazillen und tuberkulösem Eiter waren im Vergleich mit dem makroskopischen Befund gering. Nach Ruhigstellung im Gipsverbande waren sie gegen die hochgradigen örtlichen Symptome ebenfalls unbedeutend; hier war noch die Faszie verändert. Von den Chemikalien erzeugten die stark aetzende Höllensteinlösung und die stark reizende Jodtinktur entsprechend der Intensität der lokalen Erscheinungen pathologische Veränderungen am Muskelgewebe. Der histologische Befund des Muskelgewebes bei der durch Eiterkokken hervorgerufenen Gelenkentzündung stimmte im Grossen und Ganzen mit dem makroskopischen Befund überein. Doch muss man zugeben, dass die histologischen Veränderungen des Muskels

nicht immer dem lokalen makroskopischen Befunde entsprachen, und dass man nicht aus den mikroskopischen Veränderungen des Muskelgewebes allein auf eine arthrogene Muskelatrophie schliessen darf, und viel weniger an der Hand weniger Versuchsfälle, und zwar aus der Betrachtung eines Teiles des Muskelbauches. Wenn man durch histologische Untersuchung des krankhaften Gewebes die Natur der Atrophie erfolgreich bestimmen will, so muss man an zahlreichen Fällen verschiedene Partien des Muskelbauches und die Beziehungen des Muskels zur Faszie eingehend untersuchen.

F. Erregbarkeit der Muskeln an lebenden Körpern.

Unter den 7 Fällen, bei denen ich die Zuckung des Muskels und die absolute Muskelkraft untersuchte, waren diese beiden nur bei einem Fall (Fall 26, Injektion von Tuberkelbazillen) grösser an der gesunden Seite, als an der kranken. Dagegen waren dieselben in allen anderen Fällen an der kranken Seite erhöht und zwar besonders in Fall 7, 9 und 35. In den genannten 3 Fällen war das Gelenk geschwollen, die Muskeln atrophisch, und eine Flüssigkeitsansammlung im Gelenk, sowie eine Erweiterung der Hautgefässe zu konstatieren. Möglicherweise könnte die Erregbarkeit des Muskels sich im Entzündungsstadium erhöhen. Inbezug auf die Latenzzeit und den Verlauf der Zuckung war nichts besonderes zu verzeichnen.

G. Betrachtungen über die quantitative Muskelanalyse.

Ich will jetzt tiefer forschend zur quantitativen Muskelanalyse übergehen und die Ergebnisse derselben mit dem Befunde der Palpation der Oberfläche der oben angegebenen atrophischen Muskeln, mit der Gewichtsabnahme dieser, sowie mit den lokalen pathologischen Veränderungen und dem mikroskopischen Befunde der Gewebe vergleichen. Zuerst möchte ich eine allgemeine Betrachtung über die quantitative Bestimmung der festen, flüssigen und Aschen-Bestandteile des Muskels sowie über den gesamten Stickstoffgehalt desselben anstellen. Unter den 35 Versuchsfällen (s. Tabelle 4) bleiben Fall 11 (Höllensteinlösung), 27 (Tuberkel-

bazillen) und 28 (Gonokokken) wegen Mangels der Kontrollprobe bei dieser Betrachtung unberücksichtigt. Von den übrig bleibenden 32 Fällen war bei der quantitativen Analyse der atrophischen Muskeln in 23 Fällen (77,7 %) eine Gewichtsabnahme und nur in 9 Fällen (22,3 %) eine Gewichtszunahme der festen Bestandteile des Quadriceps der kranken Seite nachweisbar (s. Tabelle 3 a).

Der Wassergehalt nahm in 23 Fällen (71,7 %) zu und in 9 Fällen (28,3 %) ab. Die Asche zeigte in 26 Fällen (81,2 %) eine Abnahme und nur in 6 Fällen (18,8 %) eine Zunahme. Der gesamte Stickstoffgehalt (Eiweiss) wies nach Ausschluss von 5 Fällen, wo das Eiweiss nicht bestimmt werden konnte oder der Eiweissgehalt auf der gesunden und kranken Seite derselbe war, unter den 27 Fällen in 21 Fällen (77,7 %) eine Abnahme und in 6 Fällen (22,3 %) eine Zunahme auf. Abgesehen von einer Ausnahme verminderten sich im Allgemeinen die festen Bestandteile, die Asche und das Eiweiss, während der Wassergehalt sich vermehrte. Dies ist wohl als eine Folge der Gelenkentzündung der Ruhigstellung des Gelenks durch den Gipsverband aufz fassen, und die genannten Zahlen weisen genau auf den Grad der Muskelatrophie hin.

Wie schon theoretisch allgemein anerkannt, pflegt ein magerer Muskel reich an Wasser und arm an Fett zu sein. Daher ist für die Untersuchung eines atrophierten Muskels die quantitative Bestimmung der festen Bestandteile und des Wassergehaltes von hoher Wichtigkeit, diejenige der übrigen Bestandteile dagegen spielt hier nur eine untergeordnete Rolle. Für die Richtigkeit dieser Behauptung spricht die grosse Zunahme des Wassergehaltes (71,8 %) des Quadriceps der kranken Seite in meinen Versuchen. Mit Ausnahme von Fett, das quantitiv zu bestimmen ich leider keine Gelegenheit hatte, wiesen im Vergleich mit den Fixa die übrigen Bestandteile einen fast regelmässigen Gehalt auf, was wohl als eine Folge des Muskelschwundes zu deuten ist. Wie Tabelle 3 b zeigt, waren die festen Bestandteile unter 10 Fällen 7 mal vermindert (70 %) und 3 mal vermehrt. Ferner war der Wassergehalt in 7 Fällen vermehrt (70 %), und die Asche in 8 Fällen vermindert (80 %). Unter 10 Versuchsfällen war der Eiweissgehalt einmal auf beiden Seiten gleich, und zweimal nicht bestimmt; von den übrig bleibenden 7 Fällen war er in 4 Fällen (57,1 %) verringert.

Tabelle 3 a.

Zu- und Abnahme der Bestandteile des Quadriceps der kranken Seite nach den Verguchsmaterialien

Versuchs-material		Wasser	%	feste Bestandteile	%	Asche	%	Eiweiss	%
Chemikalien	Zunahme	7 Fälle	70	3 Fälle	30	2 Fälle	20	3 Fälle	42.9
	Abnahme	3 Fälle	30	7 Fälle	70	8 "	80	4 "	57.1
	Weder Zu- noch Abnahme							1 Fall	
	Bestimmung fehlt							2 Fälle	
Bakterien	Zunahme	5 Fälle	83.3	1 Fall	16.7	1 Fall	16.7		
	Abnahme	1 Fall	16.7	5 Fälle	83.3	5 Fälle	83.3	5 Fälle	
	Weder Zu- noch Abnahme								
	Bestimmung fehlt							1 Fall	
Tuberkulöser Eiter	Zunahme	4 Fälle	80	1 Fall	20	1 Fall	20	1 Fall	25
	Abnahme	1 Fall	20	4 Fälle	80	4 Fälle	80	3 Fälle	75
	Weder Zu- noch Abnahme								
	Bestimmung fehlt								
Tuberkelbaz.	Zunahme	4 Fälle							
	Abnahme			4 Fälle		4 Fälle		4 Fälle	
	Weder Zu- noch Abnahme								
	Bestimmung fehlt								
Gipsverband	Zunahme	2 Fälle	33.3	4 Fälle	66.6	2 Fälle	33.3	2 Fälle	33.3
	Abnahme	4 Fälle	66.6	2 "	33.3	4 "	66.6	4 "	66.6
	Weder Zu- noch Abnahme								
	Bestimmung fehlt								
Aszites-flüssigkeit	Zunahme	1 Fall							
	Abnahme			1 Fall		1 Fall		1 Fall	
	Weder Zu- noch Abnahme								
	Bestimmung fehlt								
Summe	Zunahme	23 Fälle	71.8	9 Fälle	28.2	6 Fälle	18.8	6 Fälle	22.3
	Abnahme	9 Fälle	28.2	23 "	71.8	26 "	81.2	21 Fälle	77.7
	Weder Zu- noch Abnahme							1 Fall	
	Bestimmung fehlt							4 Fälle	

Tabelle 3 b.

Zu- und Abnahme der Bestandteile des Quadriceps der kranken Seite.

Versuchsmaterial		Wasser	%	feste Bestandteile	%	Asche	%	Eiweiss	%
Karbol-Wasser	Zunahme			2 Fälle					
	Abnahme	2 Fälle				2 Fälle		1 Fall	
	Weder Zu- noch Abnahme							1 "	
	Bestimmung fehlt								
Jodtinktur	Zunahme	2 Fälle		1 Fall		1 Fall		1 Fall	
	Abnahme	1 Fall		2 Fälle		2 Fälle			
	Weder Zu- noch Abnahme								
	Bestimmung fehlt							2 Fälle	
Alkohol	Zunahme	2 Fälle				1 Fall			
	Abnahme			2 Fälle		1 "		2 Fälle	
	Weder Zu- noch Abnahme								
	Bestimmung fehlt								
Chlorzinklösung	Zunahme	2 Fälle						1 Fall	
	Abnahme			2 Fälle		2 Fälle		1 "	
	Weder Zu- noch Abnahme								
	Bestimmung fehlt								
Höllensteinlösung	Zunahme	1 Fall						1 Fall	
	Abnahme			1 Fall		1 Fall			
	Weder Zu- noch Abnahme								
	Bestimmung fehlt								
Summe	Zunahme	7 Fälle	70	3 Fälle	30	2 Fälle	20	3 Fälle	42.9
	Abnahme	3 "	30	7 "	70	8 "	80	4 "	57.1
	Weder Zu- noch Abnahme							1 Fall	
	Bestimmung fehlt							2 Fälle	

Tabelle 4.

Übersicht über die Ergebnisse und die pathologisch-

No.	Versuchs-material	Anzahl der Tage		In Gewichtsprozenten			
				Wasser	Fixa	Asche	Eiweiss
1	Karbol-wasser	7	Gesunde Seite	76.28	23.72	1.328	21.125
			Kranke Seite	75.95	24.05	1.323	21.125
			Differenz	0.33	0.33	0.005	0
2	„	88	G. S.	75.54	24.46	1.33	22.84
			K. S.	75.52	24.48	1.32	14.35
			D.	0.02	0.02	0.01	8.49
3	Jodtinktur	7	G. S.	76.10	23.80	1.476	19.925
			K. S.	75.60	24.30	1.530	20.650
			D.	0.50	0.50	0.054	0.725
4	„	57	G. S.	85.72	14.28	0.90	(fehlt)
			K. S.	87.37	12.63	0.86	23.01
			D.	1.65	1.65	0.04	(fehlt)
5	„	67	G. S.	80.22	19.78	1.12	(fehlt)
			K. S.	80.74	19.26	1.08	(fehlt)
			D.	0.52	0.52	0,04	(fehlt)
6	Alkohol	7	G. S.	74.46	25.53	1.378	21.562
			K. S.	74.84	25.15	1.283	20.812
			D.	0.38	0.38	0.095	0.75
7	„	85	G. S.	76.50	23.50	1.18	23.28
			K. S.	76 64	23.36	1.22	21.44
			D.	0.14	0.14	0.04	1.84
8	Chlorzink-lösung	7	G. S.	88.4	11.6	0.80	9.756
			K. S.	90.0	10.0	0.68	8.500
			D.	1.6	1.6	0.12	1.256

der quantitativen Muskelanalyse
anatomischen Befinde.

Elektr. Erregbarkeit.	Absolute Muskelkraft.	Mikroskopischer Befund	Makroskopischer Befund
		nichts	Abnahme des Körpergewichts 100 g., Anschwellung des Gelenks ohne Bewegungsstörung. Muskel etwas atrophisch. Hyperämie der Gelenkflächen.
schwach	143.5 g	„	Abnahme des Körpergewichts 50 g. Gelenk angeschwollen, aber in der Bewegung nicht beschränkt. Muskel etwas atrophisch. Flüssigkeitsansammlung im Gelenk.
stark	163.5 g		
		Gefässneubildung Atrophie der Muskelfasern, Kernvermehrung	Abnahme des Körpergewichts 50 g., Gelenk nicht angeschwollen. Streckung etwas gestört. Exsudat im Gelenk. Muskel atrophisch.
		Wucherung des interstitiellen Gewebes, Atrophie der Muskelfasern	Gelenkschwellung und Bewegungsstörung. Starke Muskelatrophie. Käsige Massen im Gelenk. Kapsel verdickt.
			Gelenk angeschwollen und in der Bewegung beschränkt. Ohne Muskelatrophie. Gelenkflächen etwas hyperämisch.
		nichts	Abnahme des Körpergewichts 250 g., Gelenkanschwellung, aber keine Bewegungsstörung. Rötung der Gelenkflächen. Gefässneubildung, Muskelatrophie.
schwach	130.0 g	„	Zunahme des Körpergewichts 30 g., Schwellung des Gelenks ohne Bewegungsstörung. Ansammlung seröser Flüssigkeit im Gelenk. Kapsel verdickt. Muskel atrophisch.
sehr stark	300.0 g		
		„	Abnahme des Körpergewichts 200 g., Gelenk geschwollen und in der Streckung gestört. Partielle Nekrose des Fettgewebes der Synovialis. Muskel atrophisch.

No.	Versuchs-material	Anzahl der Tage		In Gewichtsprozenten			
				Wasser	Fixa	Asche	Eiweiss
9		56	Gesunde Seite	75.47	24.53	1.27	23.53
			Kranke Seite	75.94	24.06	1.22	24.23
			Differenz	0.47	0.47	0.05	0.7
10	Höllens einlösung	7	G. S.	76.9	23.0	1.104	16.388
			K. S.	78.0	21.9	1.034	17.937
			D.	1.1	1.1	0.069	1.549
11	„	21					
12	Streptokokken in Reinkultur	7	G. S.	76.92	23.1	1.165	20.312
			K. S.	78.48	21.5	1.139	17.821
			D.	1.56	1.56	0.026	2.591
13	„	7	G. S.	76.9	23.1	1.37	21.137
			K. S.	78.9	21.1	1.16	17.956
			D.	2.0	2.0	0.21	3.181
14	„	7	G. S.	80.7	19.3	1.30	26.293
			K. S.	68.6	31.4	2.11	16.075
			D.	12.1	12.1	0.81	10.218
15	„	17	G. S.	71.08	22.9	1.22	19.612
			K. S.	79.28	20.7	1.13	16.806
			D.	2.2	2.2	0.08	2.806
16	Staphylokokken in Reinkultur	21	G. S.	75.0	25.0	1.995	(fehlt)
			K. S.	76.2	23.8	1.233	21.775
			D.	1.2	1.2	0.762	(fehlt)
17	„	28	G. S.	76.3	23.7	1.655	19.844
			K. S.	79.6	20.4	0.974	13.994
			D.	3.3	3.3	0.681	5.850

Elektr. Erregbarkeit.	Absolute Muskelkraft	Mikroskopischer Befund	Makroskopischer Befund
schwach sehr stark	530.0 g 930.0 g	Geringe Wucherung des interstitiellen Bindegewebs. Rundzelleninfiltration	Gelenk hochgradig angeschwollen. Streckung unvollkommen. Muskel atrophisch.
		Bindegewebswucherung der Faszie. Rundzelleninfiltration	Körpergewicht unverändert. Gelenk angeschwollen und in der Streckung leicht gestört. Ohne Exsudat. Kapsel nicht verdickt. Muskel atrophisch.
		Hochgradige Atrophie der Muskelfasern, Kernvermehrung, Faszie normal	Bedeutende Schwellung und Ankylose des Gelenks. Partielle Nekrose der Gelenkkapsel und des Fettgewebes der Synovialis. Exsudat fehlt. Muskelatrophie nicht fühlbar.
		Leichte Kernvermehrung	Schwellung nicht deutlich, aber Muskel atrophisch. Eiteransammlung und nekrotische Gewebsfetzen im Gelenk.
		nichts	Abnahme des Körpergewichts 550 g., Gelenk deutlich angeschwollen.
		Neubildung von gefässen, Wucherung des Bindegewebs.	Abnahme des Körpergewichts 50 g., Gelenk stark angeschwollen und in der Bewegung beschränkt. Deutliche Muskelatrophie. Eiter und Granulation im Gelenk.
		nichts	Gelenk nicht angeschwollen. Muskel atrophisch. Gelenkflächen etwas gerötet.
schwach stark	70.0 g 30.0 g	Rundzelleninfiltration. Verdickung des interstitiellen Gewebs. Geschrumpfte Fasern	Gelenk angeschwollen und Ankylose des Gelenks. Ausgesprochene Muskelatrophie. Käsige Massen im Gelenk.
schwach stark	200.0 g 170.0 g	Proliferation des Fettgewebes	Anschwellung des Gelenks mit Ankylose. Starke Muskelatrophie. Reichliche käsige Massen im Gelenk. Starke Verdickung

No.	Versuchs-material	Anzahl der Tage		In Gewichtsprozenten			
				Wasser	Fixa	Asche	Eiweiss
18	Tuberkulöser Eiter	7	Gesunde Seite	75.9	24.1	1 446	18.675
			Kranke Seite	75.4	24.6	1.373	19.369
			Differe z	0.5	0.5	0.073	0.694
19	„	10	G. S.	77.40	22.60	1.171	20.640
			K. S.	77.90	22.1	1·015	19.753
			D.	0.50	0.50	0.156	0 887
20	„	14	G. S.	76.60	23.39	1.071	19.312
			K. S.	77.09	22.90	1.076	18.562
			D.	0.49	0.49	0.005	0 75
21	„	41	G. S.	79.49	20.51	1.28	(fehlt)
			K. S.	79.67	20.33	1.10	(fehlt)
			D.	0.18	0.18	0.18	(fehlt)
22	„	67	G. S	75.34	24.66	1.676	21.750
			K. S.	76.116	23.884	1.499	18 000
			D.	0.776	0.776	0 177	3.75
23	Tuberkelbazillen in Reinkultur	11	G. S.	75.48	24.51	1.389	20.250
			K. S.	75.86	24.13	1.327	19.793
			D.	0.38	0.38	0 062	0.457
24	„	18	G S.	76.425	23.584	1 226	19.462
			K. S.	77.178	22.822	1.004	19.424
			D.	0.753	0.753	0.222	0 038
25	„	31	G. S.	76.55	23.45	1.524	18.637
			K. S.	76.87	23.13	1.457	15.606
			D.	0.32	0.32	0.067	3.031
26	„	58	G. S	72 20	27.80	1.835	22 937
			K. S.	73.60	26.40	1.742	20.887
			D.	1.40	1.40	0.093	2.05

Elektr. Erregbarkeit	Absolute Muskelkraft	Mikroskopischer Befund	Makroskopischer Befund
		Rundzelleninfiltration	Abnahme des Körpergewichts 50 g., Gelenk nicht angeschwollen. Muskelatrophie etwas deutlich.
		nichts	Gelenk frei beweglich und nicht geschwollen. Gelenkflächen normal. Muskel etwas atrophisch.
		"	Körpergewicht unverändert. Gelenk frei beweglich, weder angeschwollen, noch versteift. Muskel atrophisch. Eiter im Gelenk. Gelenkflächen hyperämisch.
		"	Schwellung und Ankylose des Gelenks. Deutliche Muskelatrophie. Verdickung der Kapsel. Käsige Massen im Gelenk. Rötung der Gelenkflächen.
		"	Abnahme des Körpergewichts 125 g., Gelenk angeschwollen, aber frei beweglich. Muskel etwas stark atrophiert. Eiteransammlung und Granulation im Gelenk.
		"	Abnahme des Körpergewichts 50 g., Anschwellung des Gelenks mit Bewegungsbeschränkung Ausgesprochene Muskelatrophie. Tuberkulöser Eiter im Gelenk.
		"	Abnahme des Körpergewichts 50 g., Gelenk angeschwollen und in der Bewegung beschränkt. Gang aber normal, Muskel atrophisch. Eiteransammlung im Gelenk. Verdickung der Kapsel. Neubildung von Gefässen.
		Vermehrung der Granula der Faszie. Rundzelleninfiltration	Abnahme des Körpergewichts 150 g., Gelenk angeschwollen, aber in der Bewegung nicht beschränkt. Muskel atrophisch.
ziemlich stark	390.0 g	"	Abnahme des Körpergewichts 600 g., Gelenk nicht angeschwollen. Muskel etwas atrophiert. Trübe Flüssigkeit im Gelenk. Rötung der Gelenkflächen.
schwach	325.0 g		

No.	Versuchs-material	Anzahl der Tage		In Gewichtsprozenten			
				Wasser	Fixa	Asche	Eiweiss
27	Tuberkelbazillen in Reinkultur	67	Gesunde Seite	(fehlt)	(fehlt)	(fehlt)	(fehlt)
			Kranke Seite	74.30	25.70	1.182	21.526
			Differenz	(fehlt)	(fehlt)	(fehlt)	(fehlt)
28	Gonorrhöischer Eiter	36	G. S.	(fehlt)	(fehlt)	(fehlt)	(fehlt)
			K. S	74.80	25.20	1.562	17.125
			D.	(fehlt)	(fehlt)	(fehlt)	(fehlt)
29	Aszitesflüssigkeit	64	G. S.	81.07	18.93	1.12	23.012
			K. S.	81.38	18.62	1.09	22.750
			D	0.31	0.31	0.03	0.26
30	Gipsverband	7	G. S.	77.08	22.92	1.28	23.800
			K. S.	75.40	24.60	1.14	23.625
			D.	1.68	1.68	0.14	0.175
31	„	7	G. S.	78.10	21.90	1.182	15.437
			K. S.	75.11	24.89	1.669	19.968
			D.	2.99	2.99	0.487	4.531
32	„	14	G. S.	77.70	22.29	1.47	16.962
			K. S.	76.40	23.59	1.50	20.10
			D.	1.3	1.3	0.03	3.138
33	„	27	G. S.	74.80	25.20	1.613	22.842
			K. S.	77.35	22.65	1.553	19.693
			D.	2.55	2.55	0.061	3.169
34	„	30	G. S.	73.48	26.52	1.326	21.005
			K. S.	78.38	21.62	0.973	16.025
			D.	4.90	4.90	0.353	5.881
35	„	49	G. S.	69.50	30.50	1.58	25.925
			K. S.	76.40	23.60	1.13	19.544
			D.	6.9	6.9	0.45	6.381

Elektr. Erregbarkeit	Absolute Muskelkraft	Mikroskopischer Befund	Makroskopischer Befund
			Körpergewicht unverändert. Gelenk frei von Anschwellung und Ankylose. Streckung etwas gestört. Muskel atrophisch. In der Gelenkhöhle nichts Abnormes.
			Körpergewicht unverändert. Gelenk weder angeschwollen, noch steif. Keine Muskelatrophie. Gelenkflächen normal.
			Anschwellung des Gelenks mit geringer Bewegungstörung. Muskel atrophisch. Gelenkhöhle normal
			Abnahme des Körpergewichts 350 g., Hochgradige Muskelatrophie. Gelenk ankylotisch. Neubildung und Erweiterung der subkutanen Gefässe. Hyperämie der Gelenkflächen.
		Bindegewebswucherung	Körpergewicht unverändert. Neubildung subkutaner Gefässe. Zähe blutige Flüssigkeit im Gelenk. Hyperämie der Gelenkflächen. Gelenk weder angeschwollen noch ankylotisch. Starke Muskelatrophie.
		nichts	Abnahme des Körpergewichts 250 g., Gelenk nicht angeschwollen, aber etwas steif. Muskel stark atrophisch. Exsudat im Gelenk.
			Abnahme des Körpergewichts 150 g., Muskel auffallend stark atrophisch. Gelenk etwas angeschwollen. Hinkender Gang. Erweiterung der Hautgefässe und venöse Hyperämie der Haut.
		nichts	Abnahme des Körpergewichts 350 g., Anschwellung und Ankylose des Gelenks und hinkender Gang. Deutliche Muskelatrophie. Erweiterung der subkutanen Gefässe und venöse Hyperämie der Haut.
schwach	300.0 g		Abnahme des Körpergewichts 800 g., Gelenk frei von Schwellung und Ankylose. Muskel deutlich atrophiert. Erweiterung und Stauung der Hautgefässe. Gelenkhöhle frei.
sehr stark	500.0 g		

Also erfuhr das Wasser stets eine Zunahme, alle andere Bestandteile aber eine Abnahme, und zwar betrug die durchschnittliche Abnahme bei Alkohol im Fall 6 (7 Tage) und 7 (85 Tage) 0,26 %, bei Jodtinktur im Fall 4 (57 Tage) und 5 (67 Tage) 1,08 %, bei Chlorzinklösung im Fall 8 (7 Tage) und 9 (56 Tage) 1,03 %, und bei Höllensteinlösung im Fall 10 (7 Tage) 1,1 %.

Dass der Grad der Abnahme der festen Bestandteile nach den Chemikalien etwas wechselt, hängt wahrscheinlich von der Intensität des Reizes, den sie auf die Muskulatur ausüben, und natürlich auch von der Konzentration und Dosis der Lösungen ab. Von einer 4 %-igen Karbollösung, der offizinellen Jodtinktur, 80 %-igem Alkohol, einer 2,5–5 %-igen Chlorzinklösung und einer 3 %-igen Höllensteinlösung wurde je 1,5cc. verwendet, und der Alkohol hatte den geringsten Muskelschwund zur Folge. Dann nahm die Atrophie in der Reihenfolge: Chlorzink, Jodtinktur und Höllenstein zu. Hieraus folgt, dass der Alkohol schwächer reizend wirkte, als die anderen Chemikalien in der genannten Konzentration. Ferner führten in einem und demselben Zeitraum (1 Woche) der Alkohol (Fall 6) 0,38 %, das Chlorzink (Fall 8) 1,6 % und der Höllenstein (Fall 10) 1,1 % Abnahme der festen Bestandteile herbei; hier war also die Abnahme auch bei Alkohol dank der geringeren Reizwirkung geringer. Liess man Alkohol, Chlorzink und Jodtinktur längere Zeit einwirken, so hatte Alkohol ebenfalls die geringste Abnahme der festen Bestandteile zur Folge. Hieraus erhellt, dass der Alkohol nur einen schnell vorübergehenden Reiz ausübte, so dass die durch ihn hervorgerufene Entzündung einer raschen Resorption entgegenging und der Muskel sich bald erholte. Was nun die Beziehung der Zeitdauer der Einwirkung der chemischen Stoffe zur Intensität der Atrophie anbetrifft, so betrug die Abnahme der festen Bestandteile bei Alkohol in 1 Woche 0,38 % (Fall 6), in 85 Tagen aber nur 0.14 % (Fall 7), bei Chlorzink in 1 Woche 1,6 % (Fall 8), in 56 Tagen aber 0,47 %. Dass der Muskel gleich nach der Injektion der beiden chemischen Stoffe stark atrophierte, dann aber die Atrophie mit der Zeit an Intensität abnahm, kam daher, dass die Chemikalien anfangs einen vorübergehenden heftigen Reiz dem Muskel erteilten und dadurch örtlich eine schnell verlaufende heftige Entzündung wachriefen, sodass die Versuchstiere Schmerzen empfanden und als Folge davon eine starke Atrophie zustande kam, während die

chemischen Mittel im weiteren Verlaufe allmählich zerteilt und resorbiert wurden und der Muskel mit der Resorption der Entzündung sich langsam erholte und an Masse zunahm. Dass der Grad der Atrophie bei den verschiedenen chemischen Stoffen und bei ein und demselben Mittel mit der Zeitdauer seiner Einwirkung verschieden war, ist eine für die Erforschung der Natur des Muskelschwundes wichtige Tatsache.

Die quantitative Bestimmung des Wassergehaltes ergab naturgemäss ein Resultat, welches dem Resultat der quantitativen Bestimmung der festen Bestandteile gerade entgegengesetzt ist. Von den 10 Fällen boten Fall 4-7 (Jodtinktur, Alkohol, Chlorzink, Höllenstein) je nach den Versuchsmaterialien verschiedene Grade der Wasserzunahme (s. Tabelle 4). Der Wassergehalt in demselben Zeitraume bei den einzelnen Chemikalien und derjenige in einem längeren oder kürzeren Zeitraum bei ein und demselben chemischen Stoffe verhielten sich genau so wie der Gehalt an den festen Bestandteilen. Im Durchschnitt nahm das Wasser bei Alkohol um 0,26 %, bei Jodtinktur um 1,08 %, bei Chlorzink um 1,03 % und bei Höllenstein um 1,1 % zu. In der 1. Woche führte innerhalb ein und desselben Zeitraumes der Alkohol 0,38 %, die Chlorzinklösung 1,6 % und die Höllensteinlösung 1,1 % Wasserzunahme herbei, in der 10. Woche war die Wasserzunahme durch Alkohol ebenfalls weit geringer, als die durch Jodtinktur und Chlorzinklösung. Alkohol und Chlorzinklösung bedingten im früheren Stadium eine relativ grosse Wasserzunahme, während sie im späteren Stadium eine relativ geringe Wasserzunahme im Gefolge hatten. Unter den Chemikalien wies der Alkohol die geringste Reizwirkung und dementsprechend auch die geringste Wasserzunahme und Muskelatrophie auf, und weil die durch den Reiz hervorgerufene Entzündung schnell nachliess, wurden die Wasserzunahme und die Muskelatrophie im späteren Stadium immer geringer.

Aus der quantitativen Bestimmung der festen und wässerigen Bestandteile ergibt sich also mit Sicherheit, dass die Muskelatrophie in ihrem Grade nach den sie erzeugenden Stoffen und nach der Intensität und Dauer der Reizwirkung derselben wechselte.

Die Asche zeigte unter 10 Fällen (von den 11 Versuchsfällen fiel 1 Fall, weil die Asche nicht bestimmt werden konnte, aus) 8 mal (80 %) eine durchschnittliche Abnahme von 0,053 %. Die

Abnahme war bei Chlorzinklösung am bedeutendsten. In der 1. Woche bedingte die Chlorzinklösung die grösste Abnahme der Asche und ihr schlossen sich mit geringen Differenzen in der Reihenfolge: Alkohol, Höllensteinlösung, Jodtinktur und Karbolwasser an. Im späteren Stadium verursachte auch die Chlorzinklösung die grösste Abnahme der Asche. Ferner war bei Chlorzink (Fall 8) in der 1. Woche eine Abnahme von 0,12 %, im späteren Stadium (Fall 9, 56 Tage) aber bloss eine solche von 0,05 % zu verzeichnen. Bei Karbolwasser dagegen verringerte sich die Abnahme von Asche im späteren Stadium recht bedeutend. Bei Alkohol aber konstatierte man im späteren Stadium im Gegensatz zum Frühstadium eine Zunahme von Asche. Jedenfalls steht es fest, dass die Abnahme bei Alkohol im späteren Stadium nicht grösser war, als im früheren.

Alles in Allem kann man sagen, dass die Asche bei Muskelatrophie im Allgemeinen sicher eine Abnahme erfuhr. Ausserdem schien die Asche die Neigung zu haben, im Verlauf der Zeit in der Abnahme nachzulassen. Diese Neigung aber war nicht so deutlich wie bei Wasser und festen Bestandteilen. Unter 7 Fällen (von den 11 Versuchsfällen fielen 4 aus) nahm das Eiweiss 4 mal (57,1 %) ab, und zwar um 0,724 % im Durchschnitt. Der Grad der Abnahme wechselte bei den verschiedenen Chemikalien und im Früh- und Spätstadium sehr. Der Alkohol rief, entgegen den anderen Chemikalien, im Früh- und Spätstadium eine relativ starke Abnahme von Eiweiss hervor.

Unter den 6 Fällen, wo die Injektion von Eiterkokken gemacht wurde, zeigte 1 Fall (Fall 14) eine im Vergleich mit den übrigen Bestandteilen viel zu grosse Zunahme des Wassergehaltes und der festen Bestandteile und musste bei der Betrachtung unberücksichtigt bleiben. In den übrigen 5 Fällen nahmen die festen Bestandteile im Allgemeinen beträchtlich (um 2,05 % im Durchschnitt) ab. Von allen Versuchsmaterialien verursachten die Bakterien somit die grösste Abnahme der festen Bestandteile, mit anderen Worten die stärkste Muskelatrophie. Dass die Bakterien in der 1. Woche durchschnittlich eine Mehrabnahme von 1,78 % verursachten, dürfte von einer vorübergehenden stärkeren Reaktion herrühren, wie nach Applikation der chemischen Stoffe. Es fragt sich nun, ob die Abnahme mit der Zeit immer bedeutender werden wird. Und wenn das der Fall ist,

so ist es im Vergleich mit dem Resultat, das ich mit den chemischen Mitteln erzielt habe, nicht nur für die Feststellung der Natur der arthrogenen Muskelatrophie im Anschluss an Injektion von Bakterien, sondern auch für die Erforschung der Aetiologie der arthrogenen Muskelatrophie überhaupt von grossem Interesse. In der Tat zeigte Fall 15 in 17 Tagen eine Abnahme von 2,2 % und Fall 17 in 4 Wochen eine beträchtlichere Abnahme von 3,3 %. Hieraus kann man annehmen, dass die Abnahme im weiteren Verlaufe immer stärker werden wird. Zwar nahmen die festen Bestandteile bei Fall 17 in 3 Wochen nur wenig ab (1,2 %), aber die durchschnittliche Abnahme betrug in der 1. Woche 1,78 % und in der 4. Woche 3,3 %. Daraus folgt mit Bestimmtheit, dass die Abnahme mit der Zeit immer bedeutender und die Muskulatur immer dünner werden muss. Die virulenten Bakterien erzeugten eine heftige akute eiterige Gelenkentzündung mit Ansammlung grosser Mengen Eiters im Gelenk, und, wie man es auch durch die Sektion nachweisen konnte, griff die Entzündung auch auf die Umgebung des Gelenks über und beeinflusste die Ernährung der Muskeln in sehr hohem Grade. Die festen Bestandteile erlitten also schon vom frühesten Stadium an in so hohem Grade eine Abnahme, wie keines der übrigen Versuchsmaterialien; die Eiterung verschlimmerte sich mit der Zeit immer mehr, das Gelenk war, wie die Photographien von Fall 16 und 17 (T. II, Fig. 7 u. 8) es veranschaulichen, aufs äusserste angeschwollen, die Muskulatur verfiel einer starken Atrophie, die sich von der durch die Chemikalien erzeugten wesentlich unterschied.

Im Gegensatz zu den festen Bestandteilen wies der Wassergehalt in 5 Fällen eine erheblichere Zunahme (s. Tabelle 4), und zwar durchschnittlich um 2,05 %, in der 1. Woche um 1,78 %, in der 4. Woche aber fast um das Doppelte der 1. Woche (3,3 %) auf. Die schon in der 1. Woche so bedeutende und mit der Zeit immer steigende Vermehrung des Wassergehaltes war der Ausdruck der den Eitererregern eigenen Virulenz, die zum Muskelschwund geführt hatte.

Die Asche erfuhr ebenfalls eine starke Abnahme, wie die festen Bestandteile und der Wassergehalt, und zwar um 0,351 % im Durchschnitt, in der 1. Woche um 0,118 %, in der 3. und 4. Woche aber um das Zweifache der 1. Woche (Fälle 16 und 17). Nur Fall 15 zeigte in 17 Tagen eine sehr geringe Abnahme von

Asche. Doch ist es ausser allem Zweifel, dass die Asche mit der Zeit immer mehr abnahm, was ebenfalls eine Folge der Wirkung der zur Muskelatrophie führenden virulenten Eiterkokken war.

Was den Eiweissgehalt anbelangt, so betrug die Abnahme in 4 Fällen (von den 5 Fällen fiel Fall 16 aus) durchschnittlich 3,607 %, in der 1. Woche 2,89 %, bei Fall 15 in 17 Tagen 2,806 % und bei Fall 17 in 28 Tagen 5,85 %, also das Doppelte der 1. Woche, wie bei den übrigen Bestandteilen. Der Eiweissgehalt verminderte sich im frühesten Stadium rapid und im Verlauf der Zeit in immer stärkerem Grade, mit dem Schwund der Muskulatur gleichen Schritt haltend.

Aus obigem folgt, dass die 4 Bestandteile alle darin übereinstimmten, dass sie vom frühesten Stadium an stark auf die Eitererreger reagierend einer schnellen Abnahme verfielen und dass dieselbe mit der Zeit immer grösser wurde. Die virulenten Eiterkokken riefen rasch eine heftige Gelenkentzündung hervor; dann entfalteten sie ihre Virulenz in vollem Masse und verschlimmerten die entzündlichen Symptome, um endlich im späteren Stadium eine fast zweimal so grosse Abnahme der Bestandteile, wie im früheren Stadium, zustande zu bringen. Die fortschreitende Abnahme der Bestandteile gibt uns den Massstab für den mit der Zeit zunehmenden Muskelschwund. Das Resultat der quantitativen Muskelanalyse bei arthrogener Muskelatrophie nach Injektion eines Gemisches von tuberkulösem Eiter und einer Reinkultur von Tuberkelbazillen unterscheidet sich in seinem Typus auf den ersten Blick von den Resultaten, die man mit den anderen Versuchsmaterialien erzielt hat. Wie erwähnt, erlitten die Versuchstiere nach der Injektion keine nennenswerte Störung im Gebrauche des kranken Beines. Die lokalen pathologisch-anatomischen Veränderungen waren auch im Allgemeinen relativ geringgradig. Die Muskelatrophie war nicht, wie nach Injektion von Eiterkokken oder nach Anlegung des Gipsverbandes, von Anfang an intensiv. Die Atrophie nach Applikation von den Chemikalien war im Anfang auf kurze Zeit sehr stark, liess dann aber allmählich an Intensität nach; dagegen schritt die Atrophie im Anschluss, an die Injektion von tuberkulösem Material recht langsam, aber stetig fort, wie man das aus dem palpatorischen Befunde, nach dem Eingriff und aus der quantitativen Muskelanalyse ersehen kann. Bei Fall 22 (67 Tage) schwoll das Gelenk nach Injektion

von tuberkulösem Eiter an, aber ohne Ankylose. Der Quadriceps der kranken Seite war stark atrophiert, der Gastrocunemius auch dünner, die Gelenkhöhle enthielt granulationsartiges Gewebe und eiterähnliche Flüssigkeit, die Gelenkflächen waren intakt; die festen Bestandteile aber waren um 0,78 % vermindert und die Atrophie war im Vergleich mit Fall 19 (10 Tage) um die Hälfte stärker. Ferner war bei Fall 26 der Quadriceps 58 Tage nach der Injektion von Tuberkelbazillen atrophisch, während im Gelenk nur spärliche trübe Flüssigkeit vorhanden und die Gelenkflächen etwas gerötet, entzündet waren; die festen Bestandteile waren um 1,4 % vermindert, die Atrophie war ungefähr 3 mal so stark wie im Frühstadium. Die Atrophie war also im Spätstadium am stärksten. Die durch die Eitererreger verursachte Abnahme der festen Bestandteile betrug in der 1. Woche durchschnittlich 1,78 %, im Spätstadium nahmen sie um 3,3 %, also doppelt so stark wie in der 1. Woche, ab. Es ist also ohne allen Zweifel, dass die Tuberkelbazillen in einem bestimmten Zeitraume eine erstaunlich grosse Abnahme der festen Bestandteile bedingten, und dass sie sich in diesem Punkte von den anderen Versuchsmaterialien wesentlich unterschieden (s. Fig. 8).

Nach Injektion von tuberkulösem Eiter betrug die Abnahme der festen Bestandteile in 4 Fällen durchschnittlich 0,41 %, sie war also bedeutend geringer, als bei den übrigen Versuchsmaterialien (s. Tabelle 4). Im Frühstadium verringerten sich die festen Bestandteile um 0,5 %, eine unbedeutende Atrophie. Auch im weiteren Verlaufe war sie sehr gering wie bei Fall 22 mit 0,776 % Abnahme in 57 Tagen. Nach den Ziffern zu urteilen, schien die Atrophie also hier auf den ersten Blick schwächer zu sein, als bei den anderen Versuchsmitteln. Es fragt sich nun, ob das wirklich so war. Die Tuberkulose als eine chronische Entzündung ist ja ausserstande, in einem kurzen Zeitraum ihren wahren Charakter zu entfalten und eine rasch fortschreitende Veränderung zu bewirken. Daher machte sich der Einfluss, den die Injektion von tuberkulösem Eiter auf die Muskulatur ausübte, d.h. die Veränderung in ihren Bestandteilen, später bemerkbar als bei den übrigen Versuchsmitteln. Bei einer solchen chronischen Entzündung bedarf es einer längeren Beobachtungszeit, um zu einem sicheren Urteil zu gelangen. Bei meinen Versuchen wurden die Tiere längstens 67 Tage am Leben gelassen; die Zeit war

offenbar zu kurz, als dass die Tuberkulose ihre schädliche Wirkung in vollem Masse zur Geltung bringen könnte. Die pathologischen Veränderungen, die in der kurzen Zeit zustande kamen, waren gleichsam erst unterwegs, zu einer ausgesprochenen Muskelatrophie konnte es noch nicht kommen. Aus dem Resultate meiner Versuche darf man deshalb nicht ohne Weiteres schliessen, dass der tuberkulöse Eiter nur eine geringfügige Muskelatrophie im Gefolge hatte. Bei Fall 19 nahmen die festen Bestandteile in 10 Tagen um 0,5 % und bei Fall 22 in 67 Tagen etwas mehr, um 0,78 %, ab. Die Abnahme liess nicht, wie bei den chemischen Stoffen, im Spätstadium nach. Der tuberkulöse Eiter rief im Spätstadium eine $1\frac{1}{2}$ mal so starke Muskelatrophie wie im Frühstadium hervor, ähnlich dem Eitererreger, der im Spätstadium eine fast 2 mal so starke Muskelatrophie bedingte wie im Frühstadium. Die Atrophie im Anschluss an die Injektion von tuberkulösem Eiter war also nicht schwach, sie war in der Tat mindestens ebenso stark wie bei dem Eitererreger. Die Atrophie nach Einverleibung von Tuberkelbazillen in Reinkultur war viel stärker, im Spätstadium mehr als 3 mal so stark, als im Frühstadium wie oben bereits angegeben. Die Atrophie nahm mit der Zeit zu und erreichte schliesslich einen ebenso hohen Grad als bei den übrigen Versuchsmitteln (s. Fig. 8). Deshalb ist man wohl berechtigt anzunehmen, dass der nachteilige Einfluss der Tuberkelbazillen auf die Ernährung der Muskeln noch deutlicher zum Ausdruck gekommen wäre, wenn man sie länger hätte einwirken lassen. Die Zunahme des Wassergehaltes war weit geringer, als bei den übrigen Versuchsmitteln; sie betrug durchschnittlich 0,40 %. Er nahm in der 1. Woche um 0,5 % zu, also viel unbedeutender als bei Chlorzink, Höllenstein und Streptokokken; in der 10. Woche war noch eine schwache Zunahme zu verzeichnen, wohl aus demselben Grunde, wie für die festen Bestandteile. Die Asche nahm in 4 Fällen durchschnittlich um 0,416 % ab, also in geringerem Masse als nach Einverleibung von Eiterkokken und Anlegung des Gipsverbandes. Die Abnahme betrug bei Fall 18 in der 1. Woche 0,073 %, bei Fall 19 in 10 Tagen 0,156 %, bei Fall 21 und 22 in 6 resp. 10 Wochen 0,18 %, also nahm die Asche mit der Zeit allmählich ab, wie die festen Bestandteile und der Wassergehalt; Fall 22 wies in 10 Wochen eine mehr als zweifache Abnahme auf, als Fall 18 in 1 Woche.

Die Abnahme von Asche ist auch ein Beweis für die Atrophie der Muskulatur. Die Abnahme von Eiweiss war, abgesehen von Fall 18 und 21, auch viel geringer als nach Injektion von Eiterkokken und Ruhigstellung im Gipsverband, sie betrug 1,796 % im Durchschnitt, bei Fall 19 in den ersten 10 Tagen 0,887 % und bei Fall 22 in 67 Tagen 3,75 %, also über das Vierfache der ersten 10 Tage, auch ein klarer Beweis für die Richtigkeit der oben ausgesprochenen Ansicht.

Was die quantitative Muskelanalyse nach Injektion von Tuberkelbazillen in Reinkultur anlangt, so nahmen die festen Bestandteile in 4 Fällen durchschnittlich um 0,71 %, also weit weniger als nach Einverleibung von Eiterkokken und Anlegung des Gipsverbandes ab, ebenfalls eine Folge der chronischen Entzündung mit langsam zustande kommenden pathologischen Veränderungen und mit einem erst später bemerkbar werdenden Einfluss auf die Ernährung der Muskeln. Aber die Reinkultur von Tuberkelbazillen erzeugte stärkere Veränderungen am Gelenke und eine stärkere Abnahme der festen Bestandteile als der tuberkulöse Eiter. Je längere Zeit nach Einverleibung von reinen Tuberkelbazillen verging, desto bedeutender musste die Atrophie sein. So nahmen die festen Bestandteile z. B. bei Fall 23 in 11 Tagen um 0,38 %, bei Fall 24 in 28 Tagen um 0,753 %, bei Fall 26 in 58 Tagen um 1,4 % ab; abgesehen von Fall 25, der in 31 Tagen eine geringere Abnahme aufwies, war im Allgemeinen die mit der Zeit stetig fortschreitende Abnahme der festen Bestandteile ungleich deutlicher als bei dem tuberkulösen Eiter. Während nämlich im Frühstadium die Abnahme bloss 0,38 % betrug, zeigte das Spätstadium eine über 3 mal so grosse Abnahme (1,4 %). Dagegen wies der Eitererreger schon in der 1. Woche eine beträchtliche Abnahme (1,5 %) und im Spätstadium eine noch beträchtlichere (3,5 %) auf; somit waren hier die Zahlen an sich grösser; doch betrug die Abnahme im Spätstadium nur das Zweifache des Frühstadiums, während die Tuberkelbazillen im Spätstadium eine mehr als dreimal so grosse Abnahme bedingten als im Frühstadium. Das Mass der Abnahme im Spätstadium im Vergleich mit derjenigen im Frühstadium war demnach beim tuberkulösen Eiter geringer als bei den Tuberkelbazillen. Hieraus geht hervor, dass dieselben nach einer längeren Zeitdauer eine eigenartige starke Abnahme der festen

Bestandteile resp. eine starke Muskelatrophie herbeiführten (s. Fig. 8) und dass den Tuberkelbazillen in Reinkultur eine stärkere Virulenz zukam, als dem Eiter aus Senkungsabszessen.

Der Wassergehalt nahm um 0,71 % im Durchschnitt zu. Die Zunahme des Wassergehalts im Spätstadium betrug mehr als d s Dreifache des Frühstadiums, während sie beim Eitererreger nur das Zweifache erreichte. Somit war die Zunahme des Wassergehaltes resp. der Muskelschwund durch Tuberkelbazillen grösser als durch tuberkulösen Eiter. Sie gibt, wie die Abnahme der festen Bestandteile, einen Massstab für den Grad der Muskelatrophie ab und lässt wieder die Annahme gerechtfertigt erscheinen, dass die Atrophie einen weit höheren Grad erreichen würde, wenn man die Versuchstiere noch länger beobachten könnten.

Die Abnahme der Asche war geringer und betrug im Durchschnitt nur 0,111 %, und zwar in 11 Tagen (Fall 23) 0,062 %, in 31 Tagen (Fall 25) 0,067 % und in 58 Tagen (Fall 26) 0,093 %. Fall 24 allein zeigte in 18 Tagen eine besonders grosse Abnahme; sonst stieg die Abnahme im Allgemeinen mit der Zeit allmählich, wie bei den festen Bestandteilen.

Die Abnahme von Eiweiss betrug durchschnittlich 1,4 %, war also geringer als bei den übrigen Versuchsmitteln. Aber die Abnahme im späteren Stadium war über $4\frac{1}{2}$ mal so gross als im Frühstadium, in dem Fall 23 im Frühstadium eine Abnahme von 0,457 % und Fall 26 im Spätstadium, in 58 Tagen, eine solche von 2,05 % aufwies. Demnach nahm das Eiweiss auch hier im Spätstadium im Vergleich mit dem Frühstadium weit bedeutender ab, als bei dem Eitererreger und tuberkulösen Eiter, wieder ein Beweis für eine auffallend starke Atrophie nach Einspritzung von reinen Tuberkelbazillen. Fall 25 (31 Tage) allein zeigte eine ungewöhnlich starke Abnahme von Eiweiss, die zu der Abnahme der festen Bestandteile und der Asche in keinem Verhältnis stand, und musste bei der Betrachtung unberücksichtigt bleiben. Jedenfalls bedingten der tuberkulöse Eiter und die Tuberkelbazillen in Reinkultur als Erreger einer chronischen Entzündung in der 1. Woche nach dem Eingriff eine schwächere Zunahme des Wassergehaltes und eine geringere Abnahme der festen Bestandteile, der Asche und des Eiweisses, als die übrigen Versuchsmittel, besonders die Eiterkokken und der Gipsverband. Im Spätstadium hingegen führten der tuberkulöse Eiter und die

Tuberkelbazillen eine stärkere Zunahme des Wassergehaltes und eine grössere Abnahme der Fixa herbei als die anderen Versuchsmittel, indem sie mit der Zeit stufenweise fortschreitend die Muskulatur in der Ernährung beeinträchtigten. Hätte man die Tiere länger beobachtet, so hätte der Tuberkelbazillus seinen eigenartigen Charakter noch deutlicher geltend gemacht und eine weit auffallendere Atrophie zustande gebracht.

Was die quantitative Muskelanalyse nach Ruhigstellung im Gipsverbande anbetrifft, so weicht ihr Resultat, wie Tabelle 4 zeigt, von den Resultaten, die man durch die übrigen Versuchsmittel erzielt hat, ab. Von den 6 Fällen nämlich zeigten 3 eine Zunahme der festen Bestandteile und eine Abnahme des Wassergehaltes, und von diesen 3 Fällen wiesen 2 auch eine Zunahme von Asche und Eiweiss auf. Diese Zunahme wechselte aber in Bezug auf die Stadien und die Prozentsätze sehr; die Fälle wurden deshalb oben ausser Betracht gelassen. In den 3 Fällen mit Gipsverband (Fall 30–32) dagegen war betreffs der Stadien und Prozentsätze eine gewisse Regelmässigkeit bemerkbar, und in Bezug auf die Zu- und Abnahme der Bestandteile galt hier in den ersten 2 Wochen ein umgekehrtes Verhältnis. Bei Fall 30 und 31 nahmen nämlich die festen Bestandteile in der 1. Woche durchschnittlich um 2,33 % zu und der Wassergehalt um 2,33 % ab, während in der 2. Woche bei Fall 32 die festen Bestandteile um 1,3 %, also fast halb so viel wie in der 1. Woche, zunahmen und der Wassergehalt um 1,3 % abnahm. Erst in 27 Tagen (Fall 33) nahmen die festen Bestandteile, wie bei den übrigen Versuchsmitteln, ab (um 2,55 %), um dann mit der Zeit immer stärker abzunehmen.

Demnach erfolgten die Zunahme der festen Bestandteile und die Abnahme des Wassergehaltes nur in der ersten Zeit der Ruhigstellung im Gipsverband in erheblichem, in der zweiten Woche aber in weit schwächerem Masse, und in der 4. Woche begann die Abnahme der festen Bestandteile. Wie kam nun dieses merkwürdige Verhältnis zustande?

Zieht man den Verlauf und die lokalen pathologischen Veränderungen nach Anlegung des immobilisierenden Verbandes in Betracht, so findet man den Oberschenkel derselben Seite beträchtlich atrophiert, im Unterhautzellgewebe zahlreiche strotzende und geschlängelte Gefässe, das Gelenk etwas ankylotisch,

die Gelenkflächen hyperämisch und in der Gelenkhöhle eine geringe Menge Exsudat. Trotz dieses Befundes liegt hier ein abweichendes Verhalten der Bestandteile in Bezug auf Zu- und Abnahme im Früh- und Spätstadium vor; also muss es sich hier um eine eigentümliche arthrogene Muskelatrophie handeln, die sich von einer solchen nach Einverleibung von chemischen Mitteln und Spaltpilzen wesentlich unterscheidet.

Wenn an einem Gliede eine leichte mechanische Zirkulationsstörung vorhanden ist, so entsteht, wie man aus der Pathologie weiss, in den peripheren Teilen venöse Stauung, die zu Oedemen von Haut und Unterhautgewebe und zum Austritt von flüssigen Bestandteilen des Blutes aus den Gefässen mit Alteration der Blutbestandteile führt. Dass nach Anlegung des Gipsverbandes die Muskulatur hochgradig atrophiert war und zahlreiche Gefässe geschlängelt und wulstig hervortraten, war die Folge des plötzlich auf das Kniegelenk und dessen Umgebung ausgeübten mässig starken Drucks, der zur Kreislaufsstörung geführt hatte. Infolge dieser Kreislaufsstörung kam es zur Aussickerung der Blutbestandteile aus den Muskelgefässen und zu Oedemen der Haut, des Unterhautzellgewebes und der Faszie. Hierdurch wurde der Muskel selbst wasserarm und reicher an festen Bestandteilen. Infolge des plötzlich ausgeübten Drucks seitens des Gipsverbandes und der fast absoluten Ruhigstellung des Gelenks atrophierte die Muskulatur bis zu einem Grad und konnte auf diese Weise mehr oder weniger dem Druck ausweichen; die Zirkulationsstörung besserte sich wieder etwas, und erst mit der Zeit machte sich dann die eigentliche Muskelatrophie geltend. So stelle ich mir den Prozess vor. Die Veränderungen an den festen Bestandteilen und dem Wassergehalt in der 4.–7. Woche bei Fall 33–35 geben nämlich einen Beweis für die Muskelatrophie ab. Ausserdem dürfte die Zunahme von Asche und Eiweiss auch der Zirkulationsstörung zuzuschreiben sein. Im Spätstadium erreichte die Atrophie in diesen 3 Fällen einen hohen Grad, die Gefässe waren gewulstet und geschlängelt, die Abnahme der festen Bestandteile ungleich intensiver und betrug 4,78 %. Fall 33 zeigte in 4 Wochen eine Abnahme von 2,55 %, dann stieg die Abnahme und betrug bei Fall 35 in 7 Wochen 6,9 %, d. i. das $2^1/_2$ fache der 5. Woche, also die Atrophie war hier stärker als beim Eitererreger (gegen das 2 fache) und viel schwächer als beim Tuberkelbazillus (über

das 3 fache). Die Atrophie war eine Inaktivitätsatrophie und hielt mit der Zeitdauer des Nichtgebrauches gleichen Schritt (s. Fig. 8).

Der Wassergehalt bot das gerade entgegengesetzte Verhalten. In Fall 33–35 nahm er nämlich durchschnittlich um 4,78 %, also weit bedeutender zu, als bei den übrigen Versuchsmitteln. Das kam daher, dass im Frühstadium in Folge der durch den Druck bedingten Zirkulationsstörung der flüssige Bestandteil des Blutes aussickerte und in der Muskulatur eine Zeit lang der Wassergehalt sich verringerte, während derselbe nachher, wenn der Blutkreislauf sich wieder zu bessern anfing, mit der Zeit immer mehr stieg und eine wahre Muskelatrophie anzeigte, wie die festen Bestandteile.

Die Asche nahm in Fall 33–35 durchschnittlich um 0,288 %, bei Fall 33 in 27 Tagen um 0.061 %, und in 30 und 49 Tagen um 6,355 und 0,45 %, also im Laufe der Zeit immer mehr ab, wie die festen Bestandteile, und liefert ebenfalls einen Massstab für den fortschreitenden Muskelschwund.

Das Eiweiss zeigte ebenfalls in den letzten 3 Fällen eine Abnahme von 5,14 % im Durchschnitt und nahm auch im weiteren Verlauf mit der fortschreitenden Muskelatrophie immer bedeutender ab, und zwar bei Fall 33 in 27 Tagen um 3,169 %, dann um 5,88 % und endlich um 6,38 %.

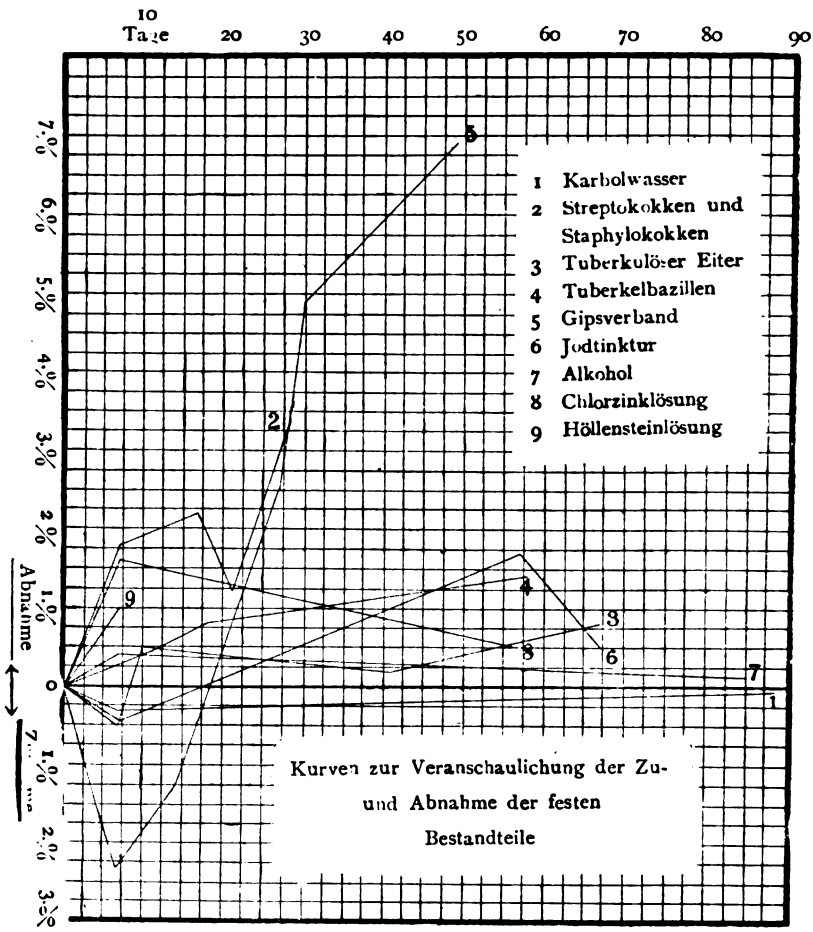
Alles in Allem boten diese Fälle (Ruhigstellung im Gipsverband) anfangs, im Vergleich mit den Fällen von den sonstigen Versuchsmitteln, ein entgegengesetztes Verhalten inbezug auf die quantitative Analyse der Bestandteile infolge einer Aenderung in den Bestandteilen des Muskelblutes, bedingt durch Zirkulationsstörung. Das Volum der Muskulatur aber erwies sich schon von Anfang an verkleinert. Die Zirkulationsstörung besserte sich dann nach Ablauf einer gewissen Zeit etwas, und die Inaktivitätsatrophie wurde immer hochgradiger. Sie unterscheidet sich daher wesentlich von der arthrogenen Muskelatrophie im Anschluss an die Applikation von chemischen Stoffen, Eiterkokken und Tuberkelbazillen.

Um eine Uebersicht über die Resultate der quantitativen Muskelanalyse zu ermöglichen, gebe ich im Folgenden die Zustände der Muskelatrophie in Kurventafeln wieder.

In den Kurventafeln bezeichnen die Abscissen die Tage

Fig. 8

Feste Bestandteile.



nach dem Eingriff, und die Ordinaten die Prozentsätze der Zu- und Abnahme der einzelnen Bestandteile der Muskeln der gesunden und kranken Seite. Wenn mehr als zwei Fälle dieselbe Beobachtungszeit hatten, so wurde von den Prozentsätzen der Fälle das arithmetische Mittel genommen. Besondere Ausnahme-

fälle wurden in die Kurventafeln nicht aufgenommen, z. B. Fall 25, wo die festen Bestandteile durch Tuberkelbazillen in Reinkultur eine Abnahme von 0,32 % aufwiesen, während der Eiweissgehalt im Vergleich mit den übrigen Fällen ungewöhnlich stark verringert (3,03 %) erschien.

Von den Kurvenlinien der festen Bestandteile (Fig. 8) zeigen die Chemikalien (No. 1, 6, 7, 8 und 9), besonders in No. 8 in der 1. Woche eine mehr oder weniger starke Verminderung der festen Bestandteile; im Verlauf der späteren Zeit aber lässt diese allmählich nach. Die starke Abnahme der festen Bestandteile bei No. 8 (Chlorzinklösung) und No. 9 (Höllensteinlösung) in der 1. Woche ist als eine Folge der stark aetzenden Eigenschaft beider Lösungen und der dadurch bedingten akuten Gelenkentzündung zu betrachten. Die Reizerscheinungen im Gelenke nach Einspritzung der Chemikalien waren also in der 1. Woche am stärksten und liessen mit der Zeit nach.

Der Streptokokkus zeigte von der 1. Woche an eine hochgradige Abnahme der festen Bestandteile, die auf der Tafel bis auf einen einzigen Teile der Kurve mit der Zeit immer mehr an Intensität gewann (bis 3,3 %). Der Gipsverband hingegen zeigte in der 1. Woche eine Zunahme der festen Bestandteile; dann machte sie einer Abnahme Platz, die im Verlauf der Zeit immer stärker wurde (bis 6,9 %).

Der Tuberkelbazillus und der tuberkulöse Eiter bedingten im Frühstadium eine recht geringe Abnahme. Dieselbe wurde auch mit der Zeit immer beträchtlicher, bis 0,77 % beim tuberkulösen Eiter (No. 3) und bis 1,4 % beim Tuberkelbazillus (No. 4), aber im Vergleich mit den Kurven No. 2 (Eiterkokken) und No. 5 (Gipsverband) war sie sehr gering. Vergleicht man jedoch den Grad der Abnahme im Frühstadium mit demjenigen im Spätstadium, so findet man, dass der Tuberkelbazillus im Spätstadium eine über 3 mal so starke Abnahme hervorrief wie im Frühstadium (s. Tabelle 5), also eine weit stärkere Abnahme als beim Eitererreger und Gipsverband. Daraus folgt, dass infolge der durch Tuberkelbazillen erzeugten langsam verlaufenden Entzündung der Prozentsatz der Abnahme im Spätstadium relativ geringer war, als beim Eitererreger und Gipsverband, dass die absolute Abnahme aber beim Tuberkelbazillus stärker ausfiel, was eine für diesen charakteristische Erscheinung ist.

Tabelle 5.

Abnahme der festen Bestandteile im Früh- und Spätstadium.

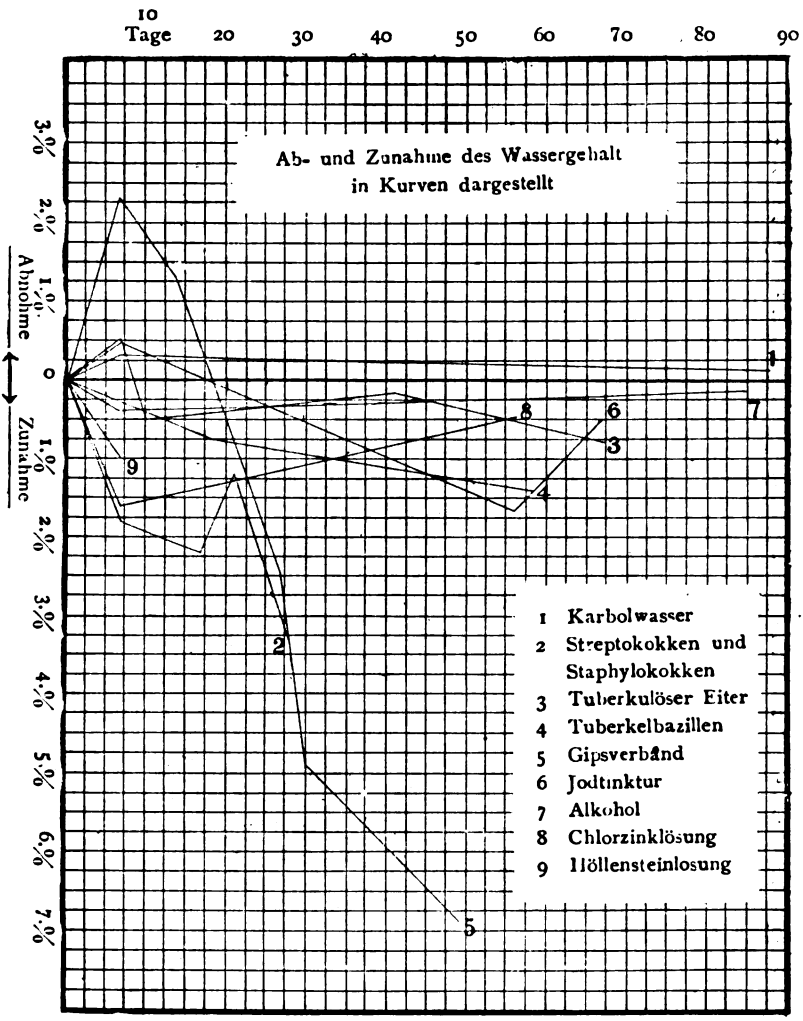
	Tage	Abnahme
Tuberkelbazillus	11	0,38 %
	58	1,4 %, also mehr als 3 mal so stark
Tuberkulöser Eiter	7	0,5 %
	67	0,8 %, also 1½ mal so stark
Eitererreger	7	1,8 %
	28	3,3 %, also fast 2 mal so stark
Gipsverband	27	2,5 %
	49	6,9%, also fast 3 mal so stark, wie im Frühstadium.

Die Kurve des Wassergehaltes Fig. 9 bietet ein ganz anderes Verhalten dar. Im Spätstadium war fast in allen Fällen eine Zunahme zu konstatieren. Besonders nach Anlegung des Gipsverbandes und Einverleibung von Eiterkokken war eine bedeutende Wasserzunahme zu bemerken. Die Zunahme des Wassergehaltes und mit ihr die Muskelatrophie war hier stärker als beim Tuberkelbazillus; im Spätstadium aber bedingte dieser, wie oben für die festen Bestandteile auseinandergesetzt, eine relativ starke Wasserzunahme und dementsprechend eine relativ starke Muskelatrophie. Auch durch die Chemikalien Alkohol und Chlorzink stieg im Anfang der Wassergehalt, dann aber fiel er allmählich bis zur Norm herab.

Auf Kurventafel Fig. 10 zeigen fast alle Kurven eine Abnahme von Asche, besonders der Eitererreger und Gipsverband bedingten eine erhebliche Abnahme. Nur der Gipsverband verursachte, wie oben bemerkt, im Anfangsstadium im Gegensatz zu den übrigen Versuchsmitteln eine Zunahme von Asche. Der Tuberkelbazillus äusserte hier allein sein eigentümliches Verhalten nicht. Die Chemikalien führten meist im Anfang nur vorüber-

Fig. 9

Wassergehalt.

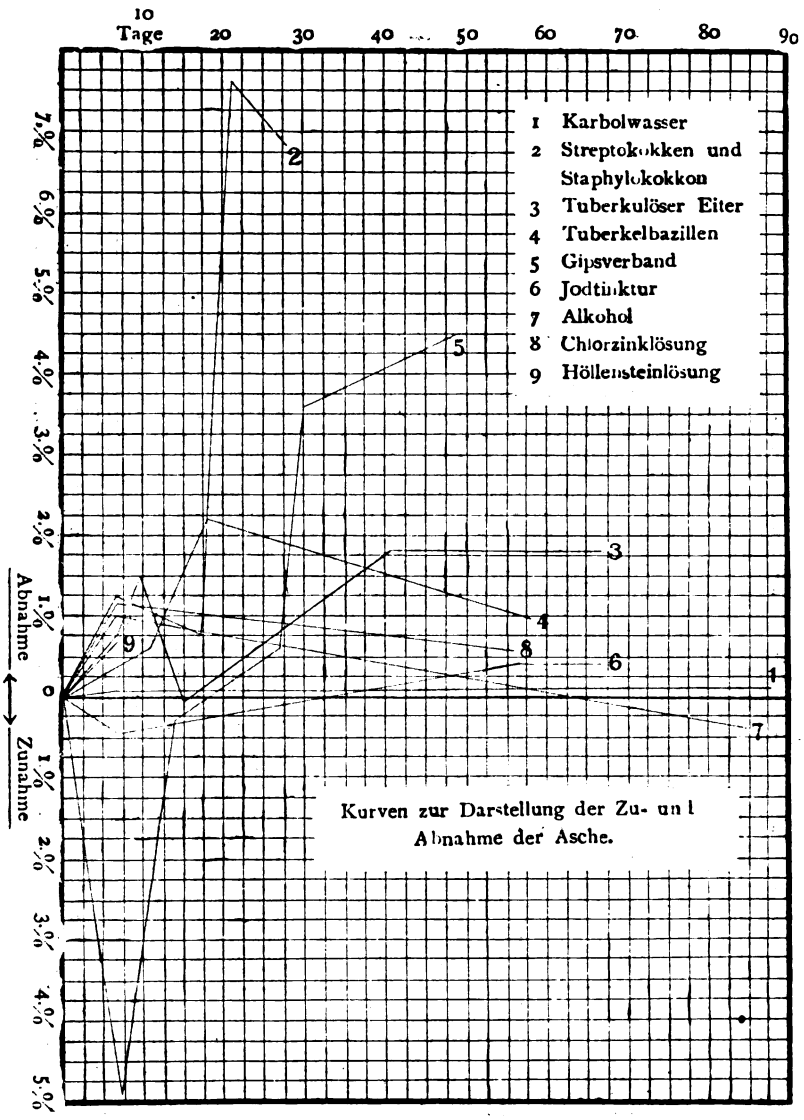


gehend zu einer Abnahme von Asche, dann stieg der Gehalt an Asche allmählich bis zur Norm.

Auf Kurventafel Fig. 11 zeigen die Kurven mit Ausnahme von No. 6, 8 und 9 (Jodtinktur, Chlorzink und Höllenstein) eine Abnahme von Eiweiss. Die Kurven für die Eiterkokken und den Gipsverband zeigen eine erhebliche Abnahme von Eiweiss, die für

Fig. 10

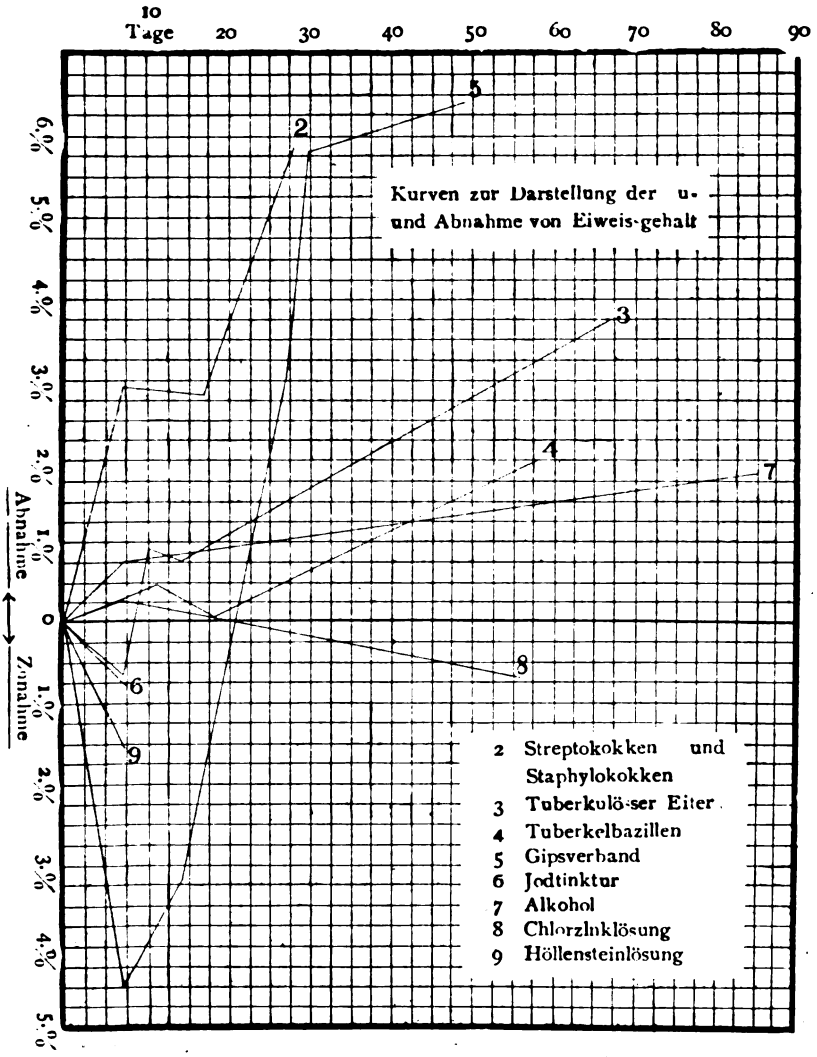
Asche.



den Tuberkelbazillus und tuberkulösen Eiter eine geringere. Zieht man nun in Betracht, wie die Abnahme im Lauf von Wochen

Fig. 11

Eiweiss.



und Tagen stieg, so findet man folgendes:

Die Eiterkokken erzeugten in der 1. Woche eine Abnahme von 2,9 % und in 4 Wochen eine bedeutendere Abnahme von 5,85 %, also eine doppelt so starke, wie in der 1. Woche. Der Gipsverband verursachte in 27 Tagen eine Abnahme von 3,17 %

und in 49 Tagen eine solche von 6,38 %, also ebenfalls eine doppelt so starke als in den ersten 27 Tagen. Der tuberkulöse Eiter führte in 10 Tagen eine Abnahme von nur 0,9 %, in 67 Tagen aber eine solche von 3.75 %, also eine 4 mal so starke, wie in den ersten 10 Tagen herbei; der Tuberkelbazillus rief in 11 Tagen eine Abnahme von nur 0,45 %, in 57 Tagen aber eine solche von 2,05 %, also eine $4^1/_2$ mal so starke, wie in den ersten 11 Tagen, hervor, eine relativ bedeutende Abnahme, wie man sie beim Gipsverband und Eitererreger nicht beobachtete. Bei dieser vergleichenden Betrachtung konnte leider keine Einheitlichkeit in den Beobachtungswochen und -tagen erzielt werden; im Grossen und Ganzen steht indes fest, dass die Abnahme von Eiweiss durch den Tuberkelbazillus recht stark war und mit der Zeit immer an Intensität zunahm. Fall 30 mit einer Abnahme von 0,175 % in der 1. Woche nach Anlegung des Gipsverbandes musste von der Betrachtung ausgeschlossen werden, weil die Bestimmung der übrigen 3 Bestandteile ausblieb. So konnten für die Betrachtung nur Fall 33–35 verwertet werden. Kurz, die 4 Kurven geben uns einen klaren Ueberblick über die Resultate der quantitativen Muskelanalyse und gestatten uns einen Einblick in das Wesen der Muskelatrophie.

Kapitel III.

Zusammenfassung der Resultate der Tierversuche.

Aus den oben angeführten 35 Versuchsfällen ergibt sich mit Bestimmtheit, dass infolge verschiedener Gelenkentzündungen und bei Ruhigstellung des Gelenks mit einem Gipsverband diejenigen Muskeln atrophierten, welche mit dem betreffenden Gelenk in Beziehung stehen. Die Muskelatrophie wechselte nun je nach der Lage der Muskeln, der Art der Gelenkentzündung, und bei ein und derselben Gelenkentzündung je nach dem Grad und der Zeitdauer derselben in ihrer Intensität, und besonders die Muskelatrophie im Anschluss an eine Gelenkentzündung bot je nach der Art derselben charakteristische Symptome und kam nicht etwa einfach durch Einschränkung der Bewegungsfähigkeit, durch

entzündliche Schmerzen, durch mechanische Ursachen oder durch nervöse Reflexe zustande.

Wie ich schon oben ausführlich beschrieben und in Tabellen zahlenmässig erörtert habe, nahm der isolierte Quadriceps um 23,8 % und der Tibialis anticus um 11,1 % im Durchschnitt ab; die Abnahme war somit beim ersteren mehr als doppelt so stark als beim letzteren. Ferner konstatierte ich durch eine sorgfältig ausgeführte quantitative Muskelanalyse von allen Bestandteilen des Muskels eine Verminderung von über 70 %. Die meisten Versuchstiere waren nach dem Eingriff im Gebrauche ihres kranken Beines nur wenig gestört, sie bewegten sich fast wie im gesunden Zustande. Selbst Fall 16 und 17 blieben trotz enormer Anschwellung des Gelenks nicht ruhig im Käfig liegen. Nur im Gipsverband stellte das Bein seine Tätigkeit beinahe vollständig ein, und die Muskulatur atrophierte infolge des Nichtgebrauches und des Druckes. Da eine absolute Ruhigstellung von Tieren ausser durch einen Gipsverband nicht zu erzielen ist, so dürfte man den Nichtgebrauch nicht, wie einige Forscher wollen, für alle Fälle von arthrogener Muskelatrophie verantwortlich machen. Bum übte 1906 an einem Tiere auf ein fixiertes Bein einen Druck aus, während er an dem anderen Bein künstlich eine Gelenkentzündung hervorrief. Da atrophierte das erstere früher als das letztere. Als er dann an einem zweiten Tiere die beiden Beine bewegungsunfähig machte und an dem einen noch dazu eine Gelenkentzündung erzeugte, war der Grad der Atrophie auf beiden Seiten gleich. Daraus schloss der Forscher, dass die Atrophie eine Inaktivitätsatrophie sei.

Auch in meinen Fällen atrophierte die Muskulatur bei Fixation und Druck früh. Die Muskelatrophie trat bei einer tuberkulösen oder eitrigen Gelenkentzündung schneller und in höherem Grad auf, als bei den anderweitigen Gelenkentzündungen. Die Muskelatrophie nach Anlegung des Gipsverbandes kam aber noch schneller und in stärkerem Masse zustande als bei der tuberkulösen oder eitrigen Gelenkentzündung (vergl. Tabelle 1). Das rührte von dem Nichtgebrauche der Muskeln her, aber die Schwere und der Druck des zum Kontentivverbande verwendeten Materials trug auch viel dazu bei. Wenn man wie Bum an einem immobilisierten Gelenk eine Gelenkentzündung erzeugt, so muss der Einfluss, den der Eingriff auf die Muskulatur ausübt, je nach der

Art des Entzündungserregers verschieden ausfallen. Ferner ist es sehr fraglich, ob bei Fixation des Gelenks, die eine rasch einsetzende starke Muskelatrophie zur Folge hat, die hinzugetretene Gelenkentzündung eine noch stärkere Muskelatrophie herbeiführen kann, als nach blosser Ruhigstellung. Aber wenn der Entzündungserreger mit der Zeit eine immer heftigere Entzündung hervorbringt, so muss die Muskelatrophie schliesslich von dieser stark beeinflusst werden.

In neuerer Zeit stellten Schiff und Zak an einem Versuchstiere eine Extremität mittels eines Gipsverbandes ruhig oder führten auf einer Seite eine Achillotenotomie aus und konstatierten in beiden Fällen einen Muskelschwund. Bei der einseitigen Achillotenotomie war aber die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass die andere, freie Extremität infolge übermässigen Gebrauchs hypertrophierte. Deshalb erzeugten die beiden Forscher nach beiderseitiger Durchschneidung der Achillessehne nur an einer Extremität künstlich eine Gelenkentzündung. Trotzdem war der Unterschied der Atrophie auf beiden Seiten ein sehr geringer, weshalb sie für die arthrogene Muskelatrophie hauptsächlich die Inaktivität verantwortlich machen wollen und einen nervösen Reflex als ursächliches Moment in Abrede stellen. Die Versuche von Schiff und Zak (1912) mögen wohl eine Stütze für die Inaktivitätstheorie liefern, reichen aber nicht hin, die Reflextheorie gänzlich zu widerlegen. In der Tat gibt es, wie aus meinen Versuchsfällen ersichtlich ist, für die Atrophie noch andere Ursachen als die Inaktivität. Die beiden Autoren geben auch zu, dass in einzelnen Fällen ausser der Inaktivität noch andere Momente Muskelatrophien bewirken können.

Die Gegner der Inaktivitätstheorie weisen darauf hin, dass die Muskelatrophie auch bei Gelenkentzündung ohne Ruhigstellung des kranken Gliedes beobachtet wird und dass sie nicht selten bei geringfügigen Gelenkentzündungen auftritt. Wenn man ferner in Betracht zieht, dass man bei Hemiplegie trotz lange Zeit bestehender gänzlicher Aufhebung der Bewegung eine bedeutende Muskelatrophie vermisst, so beweist das dass die Inaktivitätstheorie nicht stichhaltig ist. Ja, auf Grund der Ergebnisse meiner Versuche kann ich noch andere Gründe gegen die Inaktivitätstheorie anführen.

Wenn die meisten Fälle von Muskelatrophie auf Nichtgebrauch des Gliedes beruhten, so müssten wenigstens in meinen

Tieversuchen alle Arten von Gelenkentzündung einen fast gleich starken Muskelschwund im Gefolge haben. Dass aber die Versuchsfälle, wie aus Tabelle 1 ersichtlich, einen grossen Unterschied in der Stärke des Muskelschwundes zeigen, scheint seinen Grund in dem Grade des Nichtgebrauches zu haben. Doch ist es ausser durch einen Gipsverband unmöglich, die Versuchstiere vollständig zu immobilisieren; selbst bei künstlich hervorgerufener tuberkulöser Gelenkentzündung verhielten sie sich nicht ganz ruhig. Ferner gab es auch Fälle, wo der lokale pathologisch-anatomische Befund im Vergleich mit anderen Fällen recht unbedeutend, die Muskelatrophie aber hochgradig war. Diese Fälle durch die Inaktivitätstheorie zu erklären, ist nicht nur unmöglich, sondern auch widersinnig; hier muss man den Grund der Muskelatrophie in etwas anderem suchen als im Nichtgebrauch. Ob die Nervenreflextheorie von Charcot, Paget und Vulpian für diese Fälle zutrifft, darüber vermag ich wegen Mangels an eigenen Versuchen nichts Bestimmtes zu äussern. Aus dem Studium der Literatur über diesen Gegenstand wissen wir, dass die arthrogene Muskelatrophie, wie Strümpell sagt, von der Muskelatrophie im Anschluss an nachgewiesene Erkrankungen der spinalen motorischen Ganglienzellen verschieden ist und keine degenerative, sondern eine einfache Atrophie ohne jede Veränderung der elektrischen Erregbarkeit darstellt. Nimmt man die Reflextheorie an, so ist es nun, wie Strümpell meint, schwer zu erklären, warum die reflektorische Hemmung der Ganglientätigkeit ganz andere Folgen hat als die direkte Schädigung der Ganglienzellen. Ferner ist die Sache durch die Reflextheorie ebenfalls schwer zu erklären, wenn Kontraktur und Atrophie zu gleicher Zeit bestehen. Ich habe im Grossen und Ganzen gegen die Ansicht Strümpells nichts einzuwenden. Wenn er aber sagt, dass durch die Einwirkung von krankhaften Produkten des Gelenks auf die Muskeln der Umgebung eine Atrophie derselben bewirkt werden könne, so kann ich ihm nicht beistimmen. Von meinen 27 mikroskopischen Präparaten zeigen 13 (also 48,1 %) pathologische Veränderungen. Diese sind aber sehr geringfügig, so dass man an den Schnitten weder Muskelatrophie noch entzündliche Krankheitsherde mit Sicherheit nachweisen kann. Die Frage, ob die schädlichen chemischen Stoffe, welche die Umgebung des Krankheitsherdes durchtränken, Veränderungen der Muskel-

substanz herbeiführen (wie Strümpell meint), bedarf noch eines direkten Beweises.

Wie oben dargetan, ist es, wie auch L. Krehl meint, unmöglich, alle Fälle von arthrogener Muskelatrophie durch eine der 3 Theorien (Reflex-, Inaktivitäts- und Entzündungstheorie) in befriedigender Weise zu erklären. E. Lexer ist der Meinung, dass die Inaktivitätsatrophie uud Reflexatrophie sich nicht streng voneinander trennen lassen. Gestützt auf die Ergebnisse meiner Versuche möchte ich zu den bisherigen Theorien (Reflex-, Inaktivitäts- und Entzündungstheorie), nach denen die Entzündung des Gelenks direkt in das umgebende Muskelgewebe sich fortsetzt und dadurch eine Atrophie des betreffenden Muskels herbeiführt („direkte Entzündungstheorie"!) noch eine hinzufügen, die „indirekte Entzündungstheorie".

Ich habe an 12 Versuchstieren nach Injektion von Karbolwasser, Jodtinktur, Chlorzinklösung, Streptokokken und Tuberkelbazillen und nach Anlegung des Gipsverbandes den Quadriceps streng isoliert, um ihn zu wiegen, und eine durchschnittliche Gewichtsabnahme von 23,8 % gefunden, und zwar 9,5 % durch die Chemikalien, 21,16 % durch die Streptokokken, 30,4 % durch die Tuberkelbazillen und 30,8 % durch den Gipsverband. Valtat konstatierte nach Applikation von Senföl und Ammoniak einen Gewichtsverlust von 20 %, und Mally und Mignot 18 % Volumabnahme nach Einverleibung von Bakterien und 30 % Volumabnahme nach Einspritzung von chemischen Mitteln. Schiff und Zak fanden an Hunden bei Gelenkentzündung schon in der 1. Woche eine hochgradige Gewichtsabnahme von Muskeln und zwar erlitt der Quadriceps in 8-10 Tagen 7,7-11,8 %, und in 12 Wochen 21 % Gewichtsverlust; die Gewichtsabnahme war am Quadriceps stark, an den anderen Muskeln gering; der Gipsverband bewirkte am Quadriceps in einer Woche einen Gewichtsverlust von 10,6 %. In Takenosuke Jin's Versuchen mittels Chemikalien- und Bakterieneinspritzung und des künstlichen Knochenbruches war die Muskelatrophie bei Chemikalien- und Bakterieneinspritzung am intensivsten. In Tsuji's Versuchen erfuhr der Quadriceps durch chemische Stoffe 29,1 %, durch Immobilisierung des Gelenks 19,9 % Gewichtsabnahme im Durchschnitt. Dass der Grad der Muskelatrophie in den Versuchen der genannten Forscher etwas wechselt, wird wohl auf der Ver-

schiedenheit der Beobachtungsdauer und der Natur der Gelenkentzündung beruhen. H. Lorenz ist der Ansicht, dass der Grad und Verlauf der arthrogenen Muskelatrophie von dem Grad der Gelenkerkrankung, der Häufigkeit der Benutzung des erkrankten Gelenks und der Dauer des Bestandes der Gelenkerkrankung abhängig seien. Dem stimmen auch andere Forscher bei, aber sie entbehren sicherer Beweisgründe dafür. Dieselben lassen sich indes in meinen Versuchsfällen mit Sicherheit finden. Wie aus Tabelle 1 und 2 hervorgeht, war der Grad der Gewichtsabnahme des Quadriceps im Allgemeinen je nach der Beobachtungsdauer und den Versuchsmitteln (Chemikalien, Streptokokken, Tuberkelbazillen, Gipsverband) verschieden. Von den Versuchsmitteln bedingten die Chemikalien die geringste Gewichtsabnahme; die übrigen unterschieden sich in der Intensität der Gewichtsabnahme, die sie verursachten, nur sehr wenig. Nach Einspritzung von Tuberkelbazillen und im Gipsverband wurde die Gewichtsabnahme des Quadriceps mit der Zeit stufenweise immer bedeutender. Dass besonders beim Tuberkelbazillus die Differenz in der Abnahme zu Anfang und zu Ende sehr gross war, stellt ein Charakteristikum für ihn dar.

Debove (1880) bemerkte, dass die arthrogene Muskelatrophie Muskelgruppen und Muskelbündel ungleichmässig befällt. Schiff und Zak, Tsuji u A. betonen, dass bei Kniegelenkentzündungen, wie Tsuji experimentell nachgewiesen hatte, nicht bloss der Quadriceps, sondern auch andere Muskeln atrophierten, und dass die Atrophie am Quadriceps am stärksten war. Tsuji's Versuche ergaben auch eine ungleichmässige Beteiligung einzelner Muskeln an der Atrophie.

Vergleicht man in meinen Versuchsfällen den Quadriceps und Tibialis anticus inbezug auf den Grad der Gewichtsabnahme, so findet man (s. Tabelle 1), dass der erstere 23,8 % und der letztere 11,1 % Gewichtsverlust erfuhr, und dass die übrigen 4 Versuchsmittel ebenfalls auch eine bedeutende Gewichtsabnahme des Quadriceps hervorriefen (s. Tablle 2). Hieraus erhellt, dass die Gewichtsabnahme der Muskeln je nach der Lage derselben in ihrer Intensität wechselte und der Quadriceps am stärksten atrophierte. Dass bei Kniegelenkentzündungen die Strecker, insbesondere der Quadriceps am auffallendsten atrophierten, mag seinen Grund in den anatomischen Verhältnissen der Nerven und

Blut- uud Lymphgefässe haben, und es unterliegt gar keinem Zweifel, dass diejenigen Muskeln, denen die wichtigste Rolle bei der Bewegung des betreffenden Gelenks zufällt, am stärksten von der Gelenkentzündung beeinflusst werden. Bei Gelenkentzündung sollen die Strecker als Gelenkspanner wirken. Tillmann schreibt die Atrophie des Quadriceps bei Gelenkwassersucht der Dehnung des Muskels zu. Nach Roux beruht die Muskelatrophie auf dem Druck, den der Gelenkinhalt auf die Muskulatur ausübt.

Von meinen Versuchsfällen boten nur Fall 16 und 17 eine auffallend starke Anschwellung des Gelenks. Die Muskelatrophie trat aber auch in Fällen auf, wo die Flüssigkeitsammlung im Gelenk sehr gering war, oder wo man diese gänzlich vermisste. Hieraus ersieht man, dass das Gelenkexsudat bei der Entwickelung der arthrogenen Muskelatrophie keine wichtige Rolle spielt. Vielmehr scheinen die anatomischen Verhältnisse und die Häufigkeit der Inanspruchnahme der Muskeltätigkeit bei der Gelenkbewegung die Hauptmomente für das Zustandekommen des Muskelschwundes abzugeben.

Wenn man nach dem Gewicht der Muskeln den Grad der Muskelatrophie beurteilen will, so kann das manchmal Anlass zu einem falschen Schluss geben, weil es, wie oben bemerkt, sehr schwer ist, die Muskeln exakt zu isolieren. Ferner fragt es sich, ob der Grad der Gewichtsabnahme der Muskeln der kranken Seite, wie Schiff und Zak sagen, direkt als der Grad der wirklichen Muskelatrophie zu deuten ist, oder ob aus dem Grad der Abnahme des Wassergehaltes ein Irrtum in der Beurteilung erwachsen kann. Die beiden Autoren bestimmten daher an 2 Fällen den Wassergehalt des Quadriceps der gesunden und der kranken Seite, und aus der hierdurch ermittelten Verminderung des Wassergehaltes des Muskels der kranken Seite schlossen sie auf den Grad der Atrophie. Dass die Bestimmung des Wassergehaltes für die Erforschung der Muskelatrophie von Wichtigkeit ist, darin kann ich Schiff und Zak vollauf beipflichten, und ich habe bereits oben betont, dass die Bestimmung der übrigen Bestandteile (feste Bestandteile, Asche und Eiweiss) ebenfalls von hoher Wichtigkeit ist. Aber die Ansicht, dass bei Muskelatrophie der Wassergehalt der Muskulatur sich vermindere, kann ich gar nicht mit beiden Forschern teilen. Die Ergebnisse meiner Versuche sprechen gegen diese Ansicht. Unter den 32 Fällen

wiesen nämlich 23 (71,7 %) eine Vermehrung des Wassergehaltes auf. Dass der magere Muskel reich an Wasser und arm an Fett ist, ist ja eine bekannte Tatsache. Wenn aber Schiff und Zak am atrophischen Muskel eine Verminderung des Wassergehaltes fanden, so könnte es auf einem falschen Schluss aus ihren wenigen Versuchsfällen beruhen. Ich konstatierte in Fall 30, 31 und 32 in 1–2 Wochen nach Anlegung des Gipsverbandes eine Abnahme des Wassergehaltes der Muskulatur der kranken Seite. Hier ist es nötig, zu erfahren, was für Versuchsmittel Schiff und Zak anwandten und wie lange. Leider vermisse ich jede diesbezügliche Angabe.

Jetzt schreite ich zu einer näheren Betrachtung der Ergebnisse der quantitativen Muskelanalyse.

Der Gehalt der Muskulatur an festen Bestandteilen, Wasser, Asche und Eiweiss, oder der Grad der Muskelatrophie war bei Gelenkentzündung verschieden, je nachdem diese durch Injektion von Karbolwasser, Jodtinktur, Alkohol, Chlorzinklösung oder Höllensteinlösung hervorgerufen wurde.

Die Muskelatrophie war nach Alkoholinjektion am geringsten, vielleicht infolge schwacher Reizwirkung; von den sonstigen Chemikalien verursachte die Höllensteinlösung die stärkste Atrophie. Die chemischen Stoffe bedingten alle eine Muskelatrophie, welche im Verlauf der Zeit nach und nach an Intensität nachliess, indem die vorübergehenden entzündlichen Erscheinungen, die nach der Einspritzung aufgetreten waren, allmählich abklangen. Wenn diese entzündliche Reizwirkung von längerer Dauer gewesen wäre, so würde die Muskelatrophie einen höheren Grad erreicht haben. Der Grad der Atrophie wechselte je nach der Art der Gelenkentzündung und der Zeitdauer des Bestandes derselben. Die eitrige Gelenkentzündung rief eine Atrophie hervor, die von Anfang an stark war und infolge der starken Virulenz im Gegensatz zur Gelenkentzündung nach Injektion der Chemikalien immer mehr zunahm; die pathologischen Veränderungen des Gelenkes waren bei der eitrigen Gelenkentzündung ebenfalls vom Frühstadium an sehr deutlich ausgesprochen und verschlimmerten sich im Laufe der Zeit.

Nach Anlegung des Gipsverbandes hingegen nahmen im Frühstadium die festen Bestandteile, die Asche und das Eiweiss zu, während der Wassergehalt sich verringerte. Dieser Befund lässt sich durch Druck und Ruhigstellung erklären, und die

Richtigkeit dieser Erklärung wird durch die lokalen Veränderungen bestätigt. Ende der 2. Woche atrophierte der Muskel immer stärker; der Verband lag infolgedessen nicht mehr so dicht an, wie zu Anfang; die Druckerscheinungen schwanden, so dass man nunmehr einen Muskelschwund vor sich hatte, der unter einfacher lokaler Ruhigstellung weiter fortschritt. Erst jetzt hatte man eine Muskelatrophie vor sich, wie nach Anwendung der anderen Versuchsmittel. In der 7. Woche wies die Muskulatur eine fast $2^1/_2$ mal so starke Atrophie auf, wie in der 4. Woche. Im Frühstadium war der Wassergehalt vermindert, die übrigen Bestandteile aber vermehrt; trotzdem war die Atrophie der Muskulatur fühlbar. Im Spätstadium war die Atrophie noch deutlicher zu fühlen.

Die Tuberkulose veranlasste im Gegensatz zu den anderen Versuchsmitteln im Anfangstadium im Allgemeinen eine schwache Muskelatrophie. Dann aber nahm diese im weiteren Verlauf stufenweise immer mehr zu, sodass im Spätstadium, in der 8.–9. Woche, alle Bestandteile über 3 mal so stark abnahmen, wie zu Beginn. Das ist als ein Charakteristikum für das tuberkulöse Virus anzusehen, das zu einer chronischen Entzündung führt. Es wurde schon von manchen Klinikern angegeben, dass die Muskelatrophie bei Gelenkleiden tuberkulösen Ursprungs weit stärker sei, als die Muskelatrophien, die durch anderweitige Ursachen entstehen. Ferner sind einige Forscher der Ansicht, dass für arthrogene Muskelatrophien ohne bekannte Ursache ein indirekter Einfluss von Gelenkleiden auf die Muskulatur anzunehmen sei. Für derartige Fälle ist vielleicht die Tuberkulose mit ihrer eigenartigen Beeinflussung der Muskulatur verantwortlich zu machen.

Aus dem Obigen geht ohne allen Zweifel hervor, dass die arthrogene Muskelatrophie je nach ihrer Entstehungsursache in ihrer Intensität und ihrem Verlauf wechselt. Ausserdem steht fest, dass die Atrophie mit der Zeit fortschritt und bei Verschlimmerung der Gelenkentzündung sich auch verschlimmerte.

Die Einstellung der Gelenkbewegung ausser durch einen Gipsverband hat einen sehr geringen Einfluss auf die Ernährung der Muskulatur. Französische Forscher wollen alle arthrogene Muskelatrophien dem Nervenreflex, deutsche Forscher aber der Entzündung und dem Nichtgebrauch zuschreiben. Nun aber

stellten die Tiere nach Einspritzung von Tuberkelbazillen die Bewegung der betreffenden Extremität fast gar nicht ein; die lokalen pathologischen Veränderungen waren sehr gering; die Atrophie im Frühstadium war viel schwächer als nach Anwendung der anderen Versuchsmittel, und die Atrophie im weiteren Verlauf war auch schwächer. Diese Tatsache lässt sich schwer durch Reflex-, Entzündungs- oder Inaktivitätstheorie erklären. Durch die Reflextheorie lässt es sich gar nicht erklären, warum die Muskelatrophie nach Einverleibung tuberkulösen Materials nicht den gewöhnlichen Typus annahm. Wenn die allgemeinen Erscheinungen und der lokale pathologische Befund von geringem Grad sind, so muss natürlicherweise auch die Reizwirkung des Reflexes, d. h. die Atrophie schwach sein. Nun war aber die Atrophie im Anschluss an Injektion von tuberkulösem Material im Verhältnis zu den Allgemeinerscheinungen und den lokalen Veränderungen stark; das entzieht sich ebenfalls einer Erklärung. Zwar bin ich ausserstande, den nervösen Reflex als eine der Ursachen der Muskelatrophie bei Gelenkleiden zu leugnen, weil mir jeder experimentelle Beweisgrund für oder gegen die Reflextheorie fehlt, gebe aber gern zu, dass es in der Tat auch Muskelatrophien gibt, deren Entstehung man einem nervösen Reflex verdanken kann. In meinen Fällen fühlten die Tiere höchstwahrscheinlich bei der Gelenkentzündung nach Injektion der chemischen Stoffe und bei der eitrigen Gelenkentzündung mehr oder weniger Schmerzen, welche als ein Hauptsymptom der Entzündung durch ihren Reiz eine reflektorische Nerventätigkeit auslösten. Es fragt sich aber, warum bei Furunkel oder Verbrennung der Kniegegend, wie Bum sagt, und wie wir auch aus Erfahrung wissen, trotz bestehender Schmerzen die Oberschenkelmuskeln nicht atrophieren. Ob das seinen Grund darin hat, dass der Furunkel und die Verbrennung lediglich das Hautgewebe befallen und die Rückenmarksnerven nicht reizen, oder dass sie nicht, wie die Gelenkentzündung, direkt die Muskulatur beeinflussen, das ist schwer zu entscheiden. Nach der Entzündungstheorie soll die Muskulatur unmittelbar von der Entzündung beeinflusst werden. Weil aber bei der tuberkulösen Gelenkentzündung wie bei anderen Gelenkentzündungen nur das Gelenk krankhaft verändert, die Muskulatur aber mikroskopisch frei von jeder entzündlichen Veränderung war, so glaube ich mit Recht annehmen

zu können, dass die Muskelatrophie bei tuberkulöser Gelenkentzündung dadurch zustande komme, dass durch Resorption des tuberkulösen Virus in der Muskulatur eine eigenartige Wirkung hervorgerufen werde. Für die arthrogene Muskelatrophie möchte ich ausser den angeführten ätiologischen Momenten noch eins annehmen und eine „indirekte Entzündungstheorie" aufstellen. Die Muskelatrophie bei tuberkulöser Gelenkentzündung lässt sich durch diese Theorie erklären, nicht aber durch Inaktivität oder Nervenreflex oder einfach direkt durch Fortschreiten der Entzündung.

An der Hand der oben genannten Tatsachen und Gründen erlaube ich mir folgende Sätze aufzustellen:

1) Ueber die Entstehungsursachen der arthrogenen Muskelatrophie lässt sich zu den bereits bestehenden Theorien, Inaktivität-, Nervenreflex- und Entzündungstheorie (direkte), noch eine indirekte Entzündungstheorie hinzufügen. Diese passt für die Muskelatrophie im Anschluss an tuberkulöse Gelenkentzündung, wobei eigenartiges Virus aus dem Gelenk auf die Muskulatur einwirkt.

2) Die Muskelatrophie bei Gelenkleiden gestaltet sich inbezug auf Verlauf und Intensität je nach der Art und Intensität der Gelenkentzündung verschieden.

3) Die arthrogene Muskelatrophie wechselt nach der Zeitdauer des Bestandes der Gelenkleiden in ihrer Intensität sehr.

4) Die arthrogene Muskelatrophie scheint von der Intensität der Schmerzen, welche bei der Gelenkentzündung vorhanden sind, beeinflusst zu werden.

Kapitel IV.

Schlussfolgerungen.

Auf Grund der Ergebnisse der oben geschilderten Experimente gelange ich zu folgenden Schlussfolgerungen:

1) Die arthrogene Muskelatrophie der Kniegegend befiel stets den Quadriceps, der im Durchschnitt 23,8 % Gewichtsabnahme erfuhr. Diejenigen Muskeln, welche in inniger anatomischer Bezie-

hung zu dem Gelenk stehen, erlitten eine auffallend starke Atrophie.

2) Die durch die chemischen Stoffe erzeugte arthrogene Muskelatrophie war zu Anfang bedeutend und besserte sich mit der Zeit.

3) Stark reizende Chemikalien, wie z. B. Höllenstein, führten im Frühstadium eine besonders starke Atrophie herbei. Dem Höllenstein schliessen sich in steigender Reihe an: Chlorzink, Jodtinktur und Alkohol.

4) Der hochvirulente Streptokokkus verursachte im Frühstadium eine erhebliche Muskelatrophie. Diese liess im weiteren Verlaufe etwas nach.

5) Die Muskelatrophie nach Anlegung des Gipsverbandes war auch hochgradig. Im Anfangsstadium führte er infolge der lokalen Zirkulationsstörung, die durch den Druck des Verbandes zustande kam, im Gegensatz zu den anderen Versuchsmitteln eine Verminderung des Wassergehaltes und eine Vermehrung der übrigen Bestandteile herbei. Erst nach Ablauf einer gewissen Zeit entwickelte sich infolge des Nichtgebrauches eine beträchtliche Muskelatrophie.

6) Die Muskelatrophie nach Injektion von tuberkulösem Eiter war im Allgemeinen nicht stark. Sie war im Anfang schwach, aber nach Verlauf einer längeren Zeit gewann sie immer mehr an Intensität.

7) Die Muskelatrophie nach Injektion von Tuberkelbazillen war dieselbe wie nach Injektion tuberkulösen Eiters, aber in höherem Grade.

8) In der quantitativen Analyse der atrophischen Muskeln lassen der Wassergehalt, die festen Bestandteile, die Asche und das Eiweiss fast immer dieselben Gewichtsverhältnisse unter sich erkennen. (Bezüglich der Messung der physiologischen absoluten Muskelkraft war die Muskelerregbarkeit in entzündlichem Zustande erhöht.)

9) Als histologische Veränderungen der Muskulatur waren manchmal Verkleinerung der Muskelfasern und Vermehrung der Kerne zu finden, sonst aber nichts Auffallendes.

Zum Schluss spreche ich Herrn Professor Sumita für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine freundliche Unterstützung

meinen herzlichen Dank aus. Ebenso bin ich Herrn Professor Goto im physiologisch-chemischen Institut, Herrn Professor Nakayama im pathologischen Institut, Herrn Professor Itagaki im physiologischen Institut für die bereitwillige Hilfe in ihren Laboratorien und bei der Anfertigung der Arbeit zu grossem Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

1) Strümpell, Ueber die nach Gelenkerkrankungen eintretende Muskelatrophie. Münch. med. Wochenschr. Nr. 12, 1888.
2) Derselbe, Muskelatrophie bei Gelenkleiden und atrophische Muskellähmungen nach Ablauf des akuten Gelenkrheumatismus. Münch. med. Wochenschr. Nr. 13, 1886.
3) Hoffa, Zur Pathogenese der arthritischen Muskelatrophie. Klin. Vorträge N. F. Nr. 50, 1892.
4) Bähr, Monatschrift f. Unfallheilkunde 11, 1895. (Zitiert bei T. Jin.)
5) Lorenz, H., Muskelatrophie bei Gelenkaffektionen. Nothnagel, Spec. Pathologie u. Therapie, 1904.
6) Schmaus, Erkrankungen der Muskeln. Grundriss der pathologischen Anatomie. 7. Aufl. 1904.
7) Bum, Ueber arthritische Muskelatrophie. Wien. med. Presse. Nr. 5 1906.
8) Stöhr, Ph., Die Zellen. Lehrbuch der Histologie. 12. Auf. 1906.
9) Krehl, Der Einfluss des Nervensystems auf den Ernährungstand von Geweben. Patholog. Physiologie. 5. Auf. 1907.
10) Kaufmann, Spezielle patholog. Anatomie. 4. Aufl. 1907.
11) Schiefferdecker, P., Muskeln u. Muskelkerne. 1907.
12) Leser, E., Allgemeine Chirurgie. 2. Aufl. 1908.
13) Orth, Untersuchung der Muskeln. Patholog.-anatom. Diagnostik. 1909.
14) Sahli, Inaktivitätsatrophie, einfache nicht degenerative Atrophie. Lehrb. der klin. Untersuchungsmethoden. 1909.
15) Jin, Takenosuke, Experimentelle Beiträge zur Lehre der einfachen arthritischen Muskelatrophie. Dissertation, Königsberg. 1910.
16) Niehaus, Die Rolle der isolierten Muskelatrophie als diagnostisches Symptom zur Lokalisation von tuberkulösen Knochenherden. Zentralb. f. Chirurg. Nr. 25, 1910.
17) Grossmann, Die Muskelatrophie infolge von Inaktivität. Wien. Klin. Wochenschr. Nr. 9. 1912.
18) Lexer, Atrophie der Muskeln. Allg. Chirurgie. 6. Aufl. 1912.
19) Schiff, A. u. Zak, E., Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der arthritischen Muskelatrophien. Wien. Klin. Wochenscher. Nr. 18. 1912.
20) Derselbe, Untersuchungen zur Pathogenese der arthritischen Muskelatrophien. Münch. med. Wochenschr. Nr. 12 1912.
21) Quagliariells, Beiträge zur Muskelphysiologie über die Funktion der degenerierten Muskeln. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 59 1913.
22) Tillmanns, H., Der Muskelschwund, die Atrophie der Muskeln. Lehrb. der allg. Chirurgie. 1913.

23) Tsuji, Hiroshi, Ueber die arthritische Muskelatrophie. Verhandlung des XIV japan. Chirurgenkongress. (Japanisch)

24) Mizoguchi, Experimentelles über die arthrogene Muskelatrophie. Verhandlung d. XV japan. Chirurgenkongress. Nr. 1. (Japanisch)

Erklärung der Abbildungen auf Tafeln.

Die Figuren 1.—6. sind alle photographisch zu 1/2 der Originale (im Diameter) verkleinert worden.

Tafel 1. Fig 1.

Leitz, Okular 1, Objektiv 2.

Fall 3. Injektion von Jodtinktur. Kniegelenkentzündung. Quadriceps. 7 Tage nach der Injektion.

a. Normaler Zustand.

b. Reichliche Vermehrung der Bindegewebskerne, kleinzellige Infiltration, Erweiterung von Kapillaren. An den Stellen, wo die Muskelfasern klaffen, sind die Muskelkerne vergrössert und vermehrt und kettenartig dicht aneinander gereiht.

c. Bedeutende Verdichtung der Faszie, kleinzellige Infiltration, Neubildung von Kapillaren.

Tafel 1 Fig. 2.

Leitz, Okular 1, Objektiv 4.

Fall 4. Injektion von Jodtinktur. Kniegelenkentzündung. Quadriceps. 57 Tage nach der Injektion.

a. Erhebliche Vermehrung des intermuskulären Bindegewebes.

b. Muskelgewebe in kleine Bündel gespalten.

c. Reichliche Muskelkerne. Die Schnittflächen der Muskelfasern ähneln sog. Langhans'schen Riesenzellen und mit vermehrter Kontraktilität.

Tafel 1. Fig. 3.

Leitz, Okuler 2, Objektiv 3.

Fall 11. Injektion von Höllensteinlösung. Kniegelenkentzündung. 21 Tage nach der Injektion.

a. Auffallende Atrophie des Muskelgewebes mit vermehrten und in Ketten geordneten Kernen.

b. Normale Faszie.

Tafel 1. Fig. 4.

Leitz. Okular 1. Objektiv 2.

Fall 16. Injektion von Staphylokokken. Kniegelenkentzündung. Quadriceps. 21 Tage nach der Injektion.

a. Schwache Proliferation des interstitiellen Gewebes.
b. Betrachtliche Proliferation des interstitiellen Gewebes, Auseinandergehen der Muskelfasern, Atrophie des Muskels, Vermehrung der Kerne, riesenzellenähnliche Schnittflächen.
c. Innere Muskelscheide, auch mit Bindegewebswucherung und reichlichen Kernen.

Tafel II. Fig. 5.

Leitz, Okular 2. Objektiv 3.

Fall 31. Gipsverband.

Quadriceps. 7 Tage nach Anlegung des Gipsverbandes.

a. Interstitielles Bindergewebe an vielen Stellen fleckenartig vedickt. Zahlreiche grosse Kerne.
b. Fasziengewebe verdickt. Oberflächliche Bindegewebsbündel faserig, tiefere aber feinfaserig und locker. Bindegewebszellkerne kuglig oder kurz elliptisch.

Tafel II. Fig. 6.

Leitz, Okular 2, Obj ktiv 3.

Fall 33. Gipsverband.

Quadriceps. 7 Tage nach Anlegung des Gipsverbands.

a. Das interstitielle Gewebe des Mu-kels stellenweise mit Fettgewebe.
b. Muskelgewebe eigentümlich erweicht, kontraktile Substanz ohne jede Querstreifung und in einem hyalinen Thrombus ähnliche schwach färbbare Masse verwandelt.

Tafel II. Fig. 7.

Fall 16. Hochgradige eitrige Kniegelenkentzündung nach Injektion von Staphylokokkenlösung. (21 Tage nach Injektion).

Tafel II. Fig. 8.

Fall 17. Hochgradige eitrige Kniegelenkentzündung nach Injektion von Staphylokokkenlösung. Haut und Muskeln entfernt. (28 Tage nach Injektion).

Tafel 1.

Fig. 1.

Fig. 2.

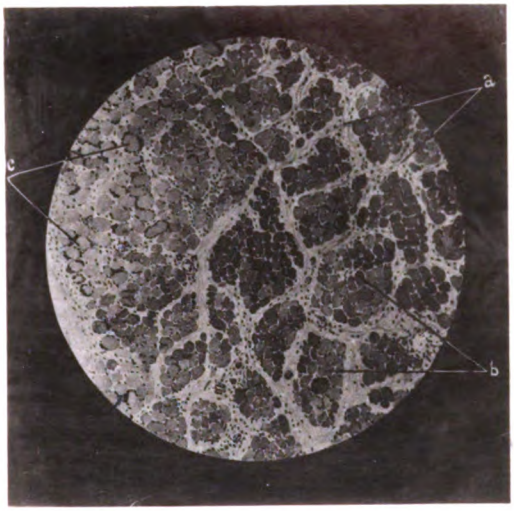


Fig. 3.

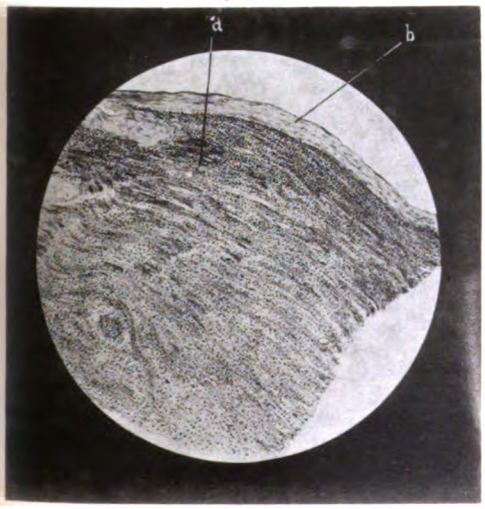
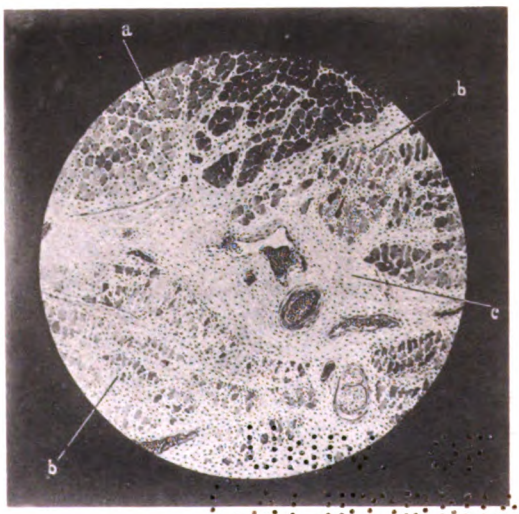


Fig. 4.



UNIV. OF
CALIFORNIA

Fig. 5.

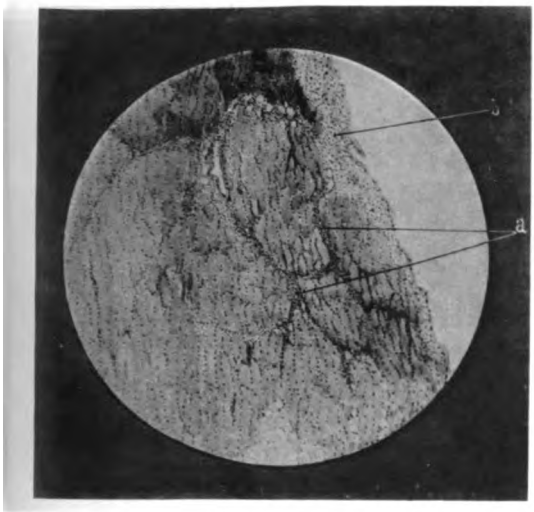


Fig. 6.

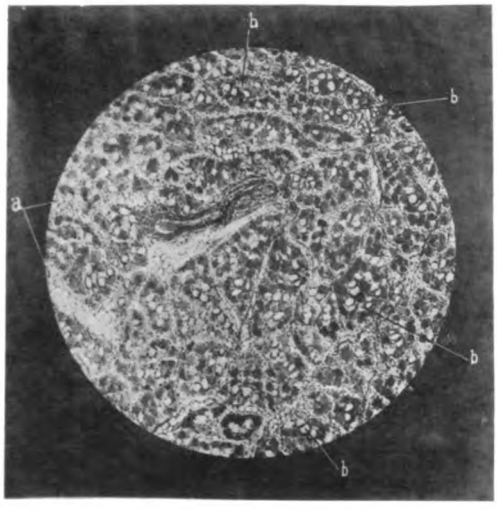


Fig. 7.

Fig. 8.

Aus der I. Chirurg. Klinik der Kaiserl. *Kyushu*-Universität
zu *Fukuoka, Japan.*
(Direktor: Prof. Dr. Hayashi Miyake.)

Zur Frage der experimentellen Erzeugung der aseptischen Gallensteine.

von

Dr. med. **Hitoo Iwanaga**,

Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am 11. Jan. 1921*)

Als fundamentale Bedingung für jede Gallensteinbildung stellte Naunyn die Stauung und die Infektion der Galle und zwar die chronische Infektion der Gallenblasenschleimhaut im Sinne von „steinbildendem Katarrh" nach v. Hemsbach auf. Diese Anschauung Naunyn's fand in weiten Kreisen schnell Anerkennung und wurde durch experimentelle Untersuchungen einiger Autoren auf feste Grundlage gestellt. Dahingegen soll der radiäre Cholesterinstein nach Aschoff und Bacmeister hinsichtlich seiner Aetiologie und Morphologie eine Sonderstellung einnehmen und von allen anderen scharf zu trennen sein. Die Bildung dieses eigentümlichen Steins soll nach der Ansicht dieser beiden Autoren allein in der einfach gestauten Gallenblase ohne irgendwelche Infektion zustande kommen, was ohne weitere Controverse von verschiedenen Seiten volle Anerkennung fand. Ferner folgert Bacmeister aus seinem Ausfällungsversuch des Cholesterins in der normalen Galle, dass das Cholesterin in der einfach gestauten Galle nicht durch Infektion, sondern durch sterile authochthone Zersetzung der Galle selbst und die in ihr enthaltenen protoplasmatischen Elemente ausfallen könne, und dass das Material zu den Cholesterinsteinen unter Umständen aus der sterilen Galle selbst auskristallisiert. Die in der gestauten Gallenblase dauernd vor sich gehende gesteigerte Abschilferung von Epithelien begünstige solche Ausfällung des

Cholesterins. Nach dem Versuche von Bacmeister ballte sich das ausgefallene Cholesterin nicht zu einem Klümpchen bzw. Konkrement zusammen, sondern kam als vereinzelte Tafel oder als Kristallbusch zum Vorschein.

Die Experimente Aoyama's an Kaninchen und Meerschweinchen führten zu dem Schluss, dass die dem reinen Cholesterinstein ähnlich gebauten Körner aus der Galle in der Gallenblase ohne Mitwirkung von Bakterien ausgeschieden werden können, wenn man den Tieren Cholesterin oder dessen ölsaures Ester subkutan einspritzt oder per os einverleibt und zugleich den Ductus cysticus ligiert oder verengt. Der Autor glaubt damit einwandfrei nachgewiesen zu haben, dass der aseptische Cholesterinstein auf diese Weise erzeugt werden könne. Danach ist also die Lehre von Aschoff und Bacmeister durch Aoyama's Arbeit vollauf bestätigt.

Im Gegensatz zu diesen jedoch stehen die Versuchsergebnisse aller übrigen Autoren wie Mignot, Gilbert, Cushing, Miyake, Italia, Thudichum, Kramer, Exner, Lichtwitz etc., die sich bisher mit der künstlichen Erzeugung von Steinen beschäftigten. Diese glauben übereinstimmend annehmen zu müssen, dass die Gallensteinbildung nicht auf aseptischem Wege, sondern ausschliesslich auf dem chronisch entzündlichen Prozess beruhe. Kretz hat neuerdings wieder Naunyn's Theorie über die Steinbildung aufgenommen und im Sinne von Naunyn die Lehre von der Morphorose der Gallensteine als die wichtigste Grundlage für die Gallensteinbildung bezeichnet. Er konnte beim Kaninchen und Hunde durch Einbringung aseptischer Seidenfäden, die durch die Gallenblasenwand in das Lumen gezogen worden waren, einen an den Fäden inkrustierenden Pigmentkalkniederschlag in Form von kleinen Röhrensteinen erzeugen. Lichtwitz zog aus seinen kolloidalchemischen Untersuchungen den Schluss, dass die radiär- und konzentrisch-gebauten Gallensteine unterschiedslos auf gleiche Weise entstehen könnten, und dass der Unterschied im Aussehen die Folge der Kristallisierungsfähigkeit des primär adsorbierten Cholesterins sei. Ferner weist er auf die grosse Lücke in der Lehre der aseptischen Steinbildung von Aschoff hin, nach der Aschoff den Steinkern nicht berücksichtigt, der allen Konkrementen ganz oder nahezu identisch ist. Auf die Frage—Bilden sich die Steinkerne auf entzündlicher oder nicht entzündlicher

Basis?—konnte Lichtwitz keine präzise Antwort geben, behauptete aber, dass beide Wege möglich seien. Ob Cholesterin radiär oder Kolloid konzentrisch an den Steinkern angelagert wird, kann von dem Kolloidreichtum der Galle abhängen, der bei der Entzündung sicher zunimmt. Aber zwingend ist diese Folge durchaus nicht. Lichtwitz sagt, dass er bisher gar keine Möglichkeit gefunden habe, die Steine nach ihrer ätiologischen Genese einzuteilen.

Alles in allem genommen scheint das Rätsel der Gallensteingenese noch nicht endgültig gelöst zu sein. Ich selbst bin kein Anhänger der Annahme von der nicht entzündlichen Steinbildung und zwar deshalb, weil die folgenden Fragen, die mir wesentlich erscheinen, noch nicht aufgeklärt worden sind, nämlich:

1) Ob die Gallenblase, in welcher sich der aseptische Stein befindet, von vornherein entzündungsfrei war oder ob sie mit dem spurlos geheilten Befund des vorangegangenen leicht entzündlichen Vorgangs zusammenhängt, entzieht sich unserer Beobachtung.

2) Unter welchen Bedingungen ballen sich die amorphen Massen, welche den Kern des Steines bilden, zu einem Klümpchen zusammen?

3) Weshalb ballen sich die Cholesterinkristalle in der Gallenblase zu einem Stein zusammen, während das, wie Bacmeister nachwies, in vitro nie der Fall ist.

Ich kann mich nicht damit einverstanden erklären, die Steinbildung auf die Stauung der Galle und die Vermehrung ihres Cholesteringehalts allein zurückzuführen, insofern als bei der Hydrocele testis es bekanntlich nicht zur Bildung von Konkrement kommt, obwohl ihr Inhalt im gestauten Zustande manchmal reichlich Cholesterin enthält.

Ehe ich auf die oben erwähnte Frage weiter eingehe, möchte ich mich mit der Frage der experimentellen Erzeugung des aseptischen Gallensteins beschäftigen.

Meine Versuche wurden zum Teil genau nach den Vorschriften Aoyama's durchgeführt, im übrigen lagen der Versuchsanordnung die Ansichten von Aschoff und seinen Schülern zugrunde. Als Versuchstiere dienten Kaninchen und Meerschweinchen. Ich führte die Versuche in folgender Weise durch:

Um die Stauung der Galle hervorzurufen, wurden die Tiere

ohne Narkose in der Mittellinie laparotomiert und dann der Ductus cysticus mit oder ohne Gefässe durch Seide unterbunden. Die Gallenblase, in der die Stauung der Galle künstlich erzeugt worden war, wurde nach verschieden langem Verlaufe relaparotomiert und exstirpiert. Die Gallenblase und deren Inhalt wurden makroskopischen, mikroskopischen, bakteriologischen, chemischen und histologischen Untersuchungen unterworfen. Eine Anzahl von Versuchen, bei welcher die Schleimhaut oder die Serosa infiziert gefunden wurde, wurde nicht verwertet, da es sich für mich nur um die Erzeugung aseptischer Steine handelte. Wegen Raummangels gebe ich hier die Protokolle meiner Experimente nur in aller Kürze wieder.

I. Serie von Versuchen.

Zu diesen Experimenten dienten 3 Kaninchen und 5 Meerschweinchen, bei denen der Ductus cysticus unterbunden worden war. Nach 1 bis 38 Tagen wurde die Gallenblase zum Zweck der Untersuchung exstirpiert. In sämtlichen Fällen erhielt ich ein negatives Ergebnis, während Aoyama bei analogen Versuchen nur einmal unter 17 Fällen ein mohnkorngrosses nadelförmiges oder blätterig-kristallisiertes, steinartiges Körnchen in der Blase gefunden hatte.

Tabelle 1.

Nr. u. Datum.	Tierart u. Körpergewicht. (Gramm)	Dauer d. Gallenstauung. (Tag)	Befund d. Gallenblaseninhalts.	Farbenreaktion nach Salkowski.
1 22/10'18.	Kaninchen. 1,450.	6	Blassbräunlich, dünnflüssig: keine geformte Masse.	—
2 14/1'19.	" 1,413.	30	Zu einer dunkelbräunlichen kirschsteingrossen Masse geformt.	—
3 18/1'19.	" 1,500.	38	Blassgrünlich, teerartig mit bräunlichen amorphen Körnern.	+
4 18/1'19.	Meerschweinchen. 229.	1	Blassbräunlich, dünnflüssig mit schwimmenden Substanzen gemischt.	—
5 18/1'19.	" 217.	1	Grünlichbraun, dünnflüssig: kein geformtes Gebilde.	—

Nr. u. Datum.	Tierart u. Körpergewicht. (Gramm)	Dauer d. Gallenstauung. (Tag)	Befund d. Gallenblaseninhalts	Farbenreaktion nach Salkowski.
6 20/1'19.	„ 398.	8	Blassbräunlich, dünnflüssig.	–
7 8/2'19.	„ 280.	32	Zu einer dunkelbräunlichen reiskorngrossen Masse geformt.	+
8 8/2'19.	„ 330.	32	Zu einer bräunlichen, teigigen Masse geformt.	–

2. Serie von Versuchen.

Hierzu kamen 25 Kaninchen und 9 Meerschweinchen zur Verwendung. Um den Cholesteringehalt der Galle zu steigern, wurde den Tieren das Cholesterin subkutan injiziert und dann der ersten Versuchsreihe analoge Versuche ausgeführt. Bei 8 Kaninchen und 3 Meerschweinchen wurde das Merck'sche Cholesterin, bei weiteren Versuchen aber wegen Präparatmangels infolge des Weltkrieges, das aus Gallenstein durch Aetherextraktion gewonnene Präparat angewendet. In der Regel habe ich Cholesterin bzw. Cholesterinester in Form von 10 bis 12 %iger ätherischer Lösung benutzt. Von dieser Lösung wurden, ohne Berücksichtigung des Körpergewichts bei Kaninchen 2 bis 3 ccm, bei Meerschweinchen 0.3 ccm, täglich oder an jedem zweiten Tage einmal, und zwar im Ganzen 3 bis 6 Mal (bei Kaninchen 6 bis 15 ccm, bei Meerschweinchen 1.2 ccm) eingespritzt. Natürlich geraten die Tiere, denen eine verhältnismässig grosse Menge Aether injiziert worden war, nach einigen Minuten ausnahmslos in den Narkosenzustand. Eine geringe Anzahl der Fälle sogar endete letal. Um einerseits diese unangenehme Aetherwirkung, anderseits die durch rasche Verdunstung des Aethers verursachte Ausfällung des Cholesterins zu vermeiden, habe ich dem Lösungsmittel 0.3 bis 1 ccm Olivenöl zugesetzt. Zu dem Lösungsmittel des aus Gallenstein extrahierten Cholesterinesters wurde das Olivenöl nicht zugesetzt, weil dieses stets mehr oder weniger Fettsubstanzen enthielt. Es ist selbstverständlich, dass die Injektion möglichst bald ausgeführt werden muss, da das Cholesterin besonders in der warmen Zeit, durch Abdampfung des Aethers überaus rasch ausgefällt wird. Die Einspritzung erfolgte

regelmässig mittels einer Pravatz'schen Spritze unter die Rückenhaut. Der Ductus cysticus wurde 2 bis 5 Tage nach der letzten Einspritzung unterbunden.

Die Ergebnisse fasse ich hier wie folgt zusammen:

Der Inhalt der Gallenblase zeigte eine stufenweise Veränderung d. h. von wenig veränderter Galle bis zur schwärzlich geformten Masse. Man kann also diese Veränderung kurzweg in drei verschiedene Stufen einteilen, nämlich in den dünnflüssigen, den teerartigen und in den geformten Zustand.

Der dünnflüssige Inhalt der Gallenblase, den man meistens bei der kurzdauernden Stauung der Galle zu finden pflegt, war blassgrünlich verfärbt und enthielt mitunter mehrere hirsekorngrosse schwimmende Gebilde, die nicht steinhart, sondern mehr weich klebrig waren. Unter dem Mikroskop bestanden sie zum grössten Teile aus bräunlichen Körnchen oder aus Haufen von Coccidiumeiern. In ihnen befanden sich zeitweise einige Kristalle in Form von Täfelchen oder feinen Nadeln.

Solche Gebilde waren in dem eingedickten teerartigen Inhalte, welcher tiefer gefärbt war als der dünnflüssige, öfters zu beobachten. Ausserdem befanden sich bei einem Falle (Kaninchen Nr. 10) einige glänzende Stückchen in der teerartigen Galle. Sie gaben unzweifelhafte Farbenreaktion von Cholesterin, aber sie waren von weich-klebriger Konsistenz, zeigten eine homogene Struktur und bestanden hauptsächlich aus faserigen und körnigen amorphen Massen, so dass wir dieselbe kaum einen Stein nennen dürfen.

Es kommt häufig vor, besonders bei Meerschweinchen, dass der Inhalt der Gallenblase in toto eingedickt ist und sich zu einer geformten Masse umgestaltet. Während diese Erscheinung bei allen Meerschweinchen über drei Wochen nach der Operation zur Beobachtung kam, trat sie bei 25 Kaninchen nur in drei Fällen auf. Die Gallenblase war in solchen Fällen mehr oder weniger geschrumpft. Die Farbe des geformten Inhalts war grünlich-braun oder schwärzlich-braun und je härter, desto schwärzer. Die Form war verschieden, je nach der Gestalt der Gallenblase, doch im allgemeinen länglich oval; ihre Konsistenz war weich und klebrig. Die Oberfläche war glatt oder höckrig, bei Kaninchen im allgemeinen höckriger, als bei Meerschweinchen. Makroskopisch zeigte sich die Masse in Gestalt und Konsistenz dem Mäusekot sehr ähnlich. Unter dem Mikroskop bietet sie keinen besonderen

Unterschied gegenüber der teerartigen dar. Es handelt sich um bräunliche Körner oder um eine grünliche, leicht zerdrückbare Masse, die hie und da und nur in einigen Fällen reichlich Fettkörnchen und sehr spärliche Cholesterinkristalle enthält.

So lange dieses geformte Gebilde in der Gallenblase verweilt, nimmt es bis zu einem gewissen Grade an Konsistenz zu, aber es ist bei weitem nicht so hart wie ein Gallenstein. Selbst nach 2 bis 7 monatlichem Verweilen in der Gallenblase erleidet es keine weitere Veränderung.

Wenn wir dieses geformte Gebilde ein Konkrement nennen wollen, so könnten wir es der Gruppe des Pigmentkalksteins einrechnen. Nach dem Ergebnis der obigen Versuche, die ich, wie gesagt, an zahlreichen Tieren nach Aoyama's Vorschrift ausgeführt habe, ist es mir nicht möglich der Ansicht dieses Autors beizupflichten.

Es könnte vielleicht eingewendet werden, dass ich mehr Aether als Lösungsmittel Cholesterins benutzte als Aoyama, welches auf die Cholesterinausscheidung in der Galle schädigend gewirkt hätte, anstatt sie zu vermehren und dass sich daraus die Verschiedenheit der Versuchsresultate ergebe. Aoyama benutzte eine Lösung von 0.3 Cholesterinester in 1 bis 2 ccm Aether, wärend ich die gleiche Dosis Cholesterin in 2.5 bis 3 ccm Aether gelöst hatte. Dieser kleine Unterschied in der Dosis des Lösungsmittels kann aber meines Erachtens auf die Abweichung der beiden Ergebnisse nicht von so tiefgreifendem Einfluss gewesen sein.

Weiter beabsichtigte ich Versuche mit Zufuhr von Cholesterin per os nach der 4. Versuchsreihe Aoyama's zu machen, indessen war mir deren Durchführung wegen des Mangels an Cholesterin unmöglich.

Kawamura behauptet, dass die gesunde Leber des Kaninchens bei dem Cholesterinstoffwechsel stets insuffizient funktioniert, und dass dieses nur bei sehr hochgradiger Cholesterinämie in merklicher Menge in der Galle ausgeschieden wird. Wenn Kawamura's Erhebung richtig ist, so kann die subkutane Injektion von Cholesterin, wie sie Aoyama vornimmt, keine grosse Bedeutung für den Cholesteringehalt der Galle haben. Indessen hatte Yamada (Kon) gefunden, dass die doppelbrechenden Substanzen in der Galle bei solchen Kaninchen vermehrt war, bei

welchen die Fütterung mit Lanolin über einen Monat fortgesetzt wurde. Tsunoda gab in seinem auf dem pathologischen Kongress zu Kyoto 1919 gehaltenen Vortrag an, dass der Cholesterinpigmentkalkstein in der Gallenblase gebildet wird, wenn man bei Kaninchen Hyperlipoidose und Gallenstauung gleichzeitig hervorrufen lässt. Leider ist mir das Orginal seiner Arbeit nicht zugänglich. Aus dem kurzen Referate ist Genaueres natürlich nicht zu erkennen, namentlich nicht, ob der genannte Stein wirklich auf nicht entzündlichem oder vielmehr auf entzündlichem Wege entstand.

Ferner behaupten sowohl Kliniker als auch pathologische Anatomen, wie Aschoff und seine Schüler, dass reichliche Zufuhr von Lipoidensubstanzen, sowie Störung des Cholesterinstoffwechsels bei der Steinbildung eine wichtige Rolle spiele. Aus diesem Grunde führte ich eine 3. Versuchsserie aus, in der an Tieren durch Lanolinfütterung eine Hypercholesterinämie hervorgerufen wurde.

Tabelle II.

Nr. u. Datum.	Tierart u. Körpergewicht. (Gramm)	Einspritzung.	Dauer d. Gallenstauung. (Tag)	Befund d. Gallenblaseninhalts.	Farbenreaktion nach Salkowski.
1 11/11 1918.	Kaninchen. 2,043.	An jed. 2. Tage Cholest. (Merck) 0.3g Olivenöl 0.3ccm Aether 3.0 „ im ganz. 1.2 g Cholest.	1	Blassbräunlich. dünnflüssig mit reichl. schwimmend. Körnchen.	—
2. 11/11 1918.	„ 2,250.	Wie oben	2	Grünlichbraun, dünnflüssig mit schüppenartigen Gebilden.	—
3. 18/11 1918.	„ 1,970.	An jed. 2. Tage Cholest. (Merck) 0.3g Olivenöl 1.0ccm Aether 3.0 im ganz. Cholest. 1.2g	28	Bräunlich, teerartig.	—
4. 26/11 1918.	„ 1,436.	Wie oben	14	Bräunlich, teerartig mit Coccidiumeiern.	—
5. 26/11 1918.	„ 1,388.	Wie oben	14	Blassgrünlich, teerartig.	—

Nr. u. Datum.	Tierart u. Körpergewicht. (Gramm)	Einspritzung	Dauer d. Gallenstauung. (Tag)	Befund d. Gallenblaseninhalts.	Farbenreaktion nach Salkowski.
6. 28/11 1918,	„ 1,238.	Wie oben	31	Grünlichbraun, teerartig mit mohnkorngrossen Stückchen.	—
7. 28/11 1918.	„ 1,453.	Wie oben	31	Grünlich, dünnflüssig mit halbflüssigen Körnchen.	—
8. 28/11 1918.	„ 1,267.	Wie oben	31	Blassgrünlich, dünnflüssig: kein geformtes Gebilde.	—
9. 11/1 1919.	„ 1,125	An jed. 2. Tage Cholest. aus Gallenstein 0.3g Aether 3.0ccm im ganz. Cholest. 1.2g	2	Blassbräunlich, dünnflüssig mit feinen schwimmend. Gebilden	—
10. 11/1 1919.	„ 1,406.	Wie oben	25	Bräunlich, teerartig mit weichen glänzenden Stückchen	+ +
11. 14/1 1919	„ 1,725.	An jed. 2. Tage Cholest. aus Gallenstein 0.3g Aether 2.5ccm im ganz. Cholest. 1.2g	47	Blassgrünlich, dünnflüssig: keine geformte Masse.	+
12. 14/1 1919.	„ 1,489.	Wie oben	47	Bräunlich, teerartig.	+
13. 26/1 1919.	„ 1,482.	Täglich Cholest. aus Gallenstein 0.3g Aether 2.5ccm im ganz. Cholest. 1.2g	22	Zu einer dunkelbräunlichen, kirschsteingrossen Masse geformt.	—
14. 26/1 1919.	„ 1,600.	Wie oben	39	Blassbräunlich, teerartig: keine geformte Masse.	—
15. 25/2 1919.	„ 2,261.	Wie oben	8	Blassbräunlich, dünnflüssig mit reichl. zerdrückbar. Körnchen.	+
16. 25/2 1919.	„ 2,957	Wie oben	2	Blassbräunlich, dünnflüssig: keine geformte Masse.	—

Nr. u. Datum.	Tierart u. Körpergewicht. (Gramm)	Einspritzung.	Dauer d. Gallenstauung (Tag)	Befund d. Gallenblaseninhalts.	Farbenreaktion nach Salkowski.
17. 25/2 1919.	„ 1,815.	Wie oben	1	Blassgrünlich, dünnflüssig mit schüppenartigen Gebilden.	–
18. 5/3 1919.	„ 2,212.	Wie oben	8	Wenig verändert.	–
19. 5/3 1919.	„ 2,156.	Wie oben	8	Bräunlich, dünnflüssig mit schwimmend. Körnchen u. Coccidiumeiern.	–
20. 13/3 1919.	„ 1,600.	An jed. 2. Tage Cholest. aus Gallenstein 0.3g Aether 2.5ccm im ganz. Cholest. 1.8g	182	Blassbräunlich, teerartig mit 2 hirsekorngross. amorph. Körnern.	+
21. 13/6 1919.	„ 1,330.	An j d. 2. Tage. Cholest. aus Gallenstein 0.3g Aether 2.5ccm im ganz. Cholest. 1.5g	3	Blassgrünlich, dünnflüssig: keine geformte Masse.	–
22. 25/6 1919.	„ 1,125.	An jed. 3. Tage Cholest. aus Gallenstein 0.25g Aether 2.0ccm im ganz. Cholest. 1.25g	158	Bräunlich, teerartig mit dunkelbräunlich. Körnern (aus Coccidiumeiern).	–
23. 30/6 1919.	„ 900.	Wie oben	126	Zu einer bräunlichen, teigig., reiskorngross. Masse geformt.	–
24. 21/10 1919.	„ 1,500.	An jed. 2. Tage. Cholest. aus Gallenstein 0.25g Aether 2.0ccm im ganz. Cholest. 0.75g	122	Blassgrünlich. teerartig.	–
25. 21/10 1919.	„ 1,530.	Wie oben	97	Bräunlich, teerartig, getrübt mit Coccidiumeiern.	+
26. 21/11 1918.	Meerschweinchen. 689.	An jed. 2. Tage gesätigt. Cholest.-Aether 0.3ccm im ganz. 1.2ccm	1	Bräunlich, dünnflüssig mit schwimmend., schüppenartig. Gebild.	+
27. 21/11 1918.	„ 517.	Wie oben	27	Zu einer dunkelbräunlich., kirschsteingross. Masse geformt.	–

Nr. u. Datum.	Tierart u. Körpergewicht. (Gramm)	Einspritzung.	Dauer d. Gallenstauung. (Tag)	Befund d. Gallenblaseninhalts.	Farbenreaktion nach Salkowski.
28. 21/11 1918.	„ 352.	Wie oben	28	Ganz wie oben	—
29. 2/12 1918.	„ 544.	Wie oben	14	Zu einer bräunlichen, reiskorngrossen Masse geformt.	—
30. 2/12 1918.	„ 615.	Wie oben	14	Zu einer grünlich-bräunlich., reiskorngross. Masse geformt.	—
31. 13/1 1919.	„ 278.	Wie oben	25	Zu einer rötlich-bräunlich., reiskorngross. Masse geformt.	—
32. 25/1 1919.	„ 405.	Täglich gesättigt. Cholest.-Aether 0.3ccm im ganz. 1.2ccm	22	Zu einer blassbräunlich., weicb. Masse geformt.	—
33 25/1 1919	„ 393.	Wie oben	40	Zu einer dunkelbräunlich., teigig. Masse geformt.	—
34. 25/1 1919.	„ 523.	Wie oben	40	Zu einer schwärzlich-bläunlich., reiskorngross. Masse geformt.	—

3. Serie von Versuchen.

Zehn Kaninchen und fünf Meerschweinchen wurden 5 bis 80 Tage lang fortgesetzt mit Lanolin gefüttert. Während der ganzen Dauer der Fütterung bekam jedes Kaninchen täglich 5 g und jedes Meerschweinchen 2 g Lanolin, gemischt mit dem Rückstand der Bohnenkäseherstellung, „Tofukasu". Gegen Ende der Fütterungsversuche wurde, genau wie bei den vorigen Versuchen, die Gallenstauung an sämtlichen Tieren erzielt. Nach verschieden langen Zwischenräumen von 4 bis 48 Tagen untersuchte ich den Inhalt der Gallenblase mikroskopisch, bakteriologisch und chemisch sowie auf Farbenreaktion von Cholesterin nach Salkowski und nach Liebermann-Burchard, ausserdem polarisatorisch mittelst

Zeiss'schen Apparat auf die Existenz doppelbrechender Substanzen.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe führten im wesentlichen zu dem gleichen Resultate wie bei der 2. Versuchsreihe. Der Gallenblaseninhalt trat bald in dünnflüssigem, bald in teerartigem, bald in geformtem Zustande auf. Im allgemeinen kam die Bildung der geformten Masse relativ häufig bei Kaninchen vor (unter 10 Kaninchen 3 Fälle). In der flüssigen und teerartigen Galle fand ich in 5 Fällen mohn- bis hirsekorngrosse Körnchen. Bei näherer makroskopischer Betrachtung besteht dieses Gebilde aus klebrig-krümeliger, grau-weisslicher, bräunlicher oder schwärzlicher Masse und bei mikroskopischer Untersuchung aus blass bräunlicher und bräunlich-gelber, körniger Substanz. Beim Zerdrücken unter dem Deckglase zerfällt das Gebilde zu zahlreichen fettkügelchenartigen Körperchen, die durch Zusatz von Sudan III rötlich oder gelblich-braun tingierbar sind. In ihnen befanden sich Fettkörnchen, besonders oft Coccidiumeier und mitunter auch eine geringe Anzahl von Cholesterinkristallen. Die Formelemente in der flüssigen Galle und eingedickte Masse in der Gallenblase gaben deutlich die Farbenreaktion von Cholesterin und enthielten doppelbrechende Substanzen in reichlicher Masse. Auffallend ist jedoch, dass diese Erscheinung bei denjenigen Fällen zur Beobachtung kamen, bei welchen die Lanolinfütterung über einen Monat lang fortgesetzt war, alsdann bei trächtigen Tieren. Wie gesagt, besteht dieses Gebilde nur aus weichen amorphen Massen und enthält zu wenig Kristalle, als dass wir es ein Konkrement nennen könnten.

Besondere Erwähnung verdienen zwei trächtige Kaninchen, die schon vor der Fütterung schwanger geworden waren. Am 13. Fütterungstage erfolgten die Würfe beider Tiere. Um die Milchabsonderung zu vermeiden, wurden die Jungen sofort von der Mutter abgetrennt. 2 bzw. 3 Tage nach dem Ablegen des Wurfes wurde den Tieren der Ductus cysticus in dem Stadium, in dem die Blasengalle am reichsten Cholesterin zu enthalten schien, unterbunden. Die Dauer der Gallenstauung betrug in beiden Fällen je 14 Tage.

Es ist eine bekannte Tatsache, dass eine auffallende Vermehrung des Cholesteringehalts im Blute während des letzten Schwangerschaftsmonates stattfindet. Hermann und Neumann stellten fest, dass nach Abschluss der Gravidität reichliches Chole-

sterin in die Milch und auch etwas in den Harn übergeht. Sie glauben daher, dass eine Retention während des letzten Drittels der Gravidität im Blute erfolgt und dass die retinierten Lipoide dann in vermehrter Weise durch Milch, Harn (vielleicht auch durch die Galle) ausgeschieden werden. Demgegenüber hält die französische Schule an ihrer Auffassung fest, dass nur eine Mehrproduktion (durch Ovarien und Nebennieren) für die Anreicherung wesentlich ist. Bacmeister und Havers haben die Cholesterinausscheidung in der Galle bei einem Hunde mit Gallenblasenfistel während und nach der Gravidität untersucht und sind zu dem folgenden Ergebnis gekommen: genau entsprechend der erhöhten Hypercholesterinämie sinkt beim Hunde im letzten Drittel der Schwangerschaft die Cholesterinausscheidung durch die Galle in charakteristischer Weise. Von dem Augenblick der Geburt an wird das retinierte Cholesterin durch die Galle wieder ausgeschieden.

Der Cholesterinfütterung gegenüber verhalten sich Herbivoren und Karnivoren vollkommen verschieden. Der Unterschied liegt in der verschiedenen Funktion der Leber. Bei den Herbivoren, die auf eine grössere Cholesterinzufuhr nicht eingerichtet sind, können abnorme Cholesterinmengen nicht ausgeschieden werden; sie häufen sich in den Organen an, während die Karnivoren, die an cholesterinreiche Nahrung gewöhnt sind, durch die Leber das überflüssige Cholesterin ausscheiden. Darum ist es fraglich, ob der Cholesterinstoffwechsel beim Kaninchen im Verlaufe der Schwangerschaft und nach der Geburt mit dem beim Menschen und Hunde im gleichen Verhältnis stehe. Glücklicherweise hatte ich zufällig Gelegenheit an 2 trächtigen Kaninchen dieselbe Experimente, wie bei den vorangehenden Versuchen, nämlich die Unterbindung des Zystikus auszuführen und die Veränderung der Gallenblaseninhalte genau zu untersuchen. Die Galle verwandelte sich in einem Falle zu einem, in einem anderen zu zwei Ballen geformter Masse und es zeigte sich, trotz der kurzen Dauer der Fütterung, eine erhebliche Vermehrung der doppelbrechenden Substanzen und deutliche Farbenreaktion von Cholesterin, ähnlich wie bei den Tieren, die über einen Monat mit Lanolin gefüttert wurden.

Ueda's Diskussion zu meinem Vortrage im letzten Japanischen Chirurgenkongress 1920 führte zu einem ähnlichen Resultate.

Es muss allerdings ausdrücklich bemerkt werden, dass es in keinem von sämtlichen Versuchsfällen zu einer Steinbildung kam, dass eine solche selbst bei mikroskopischer Untersuchung nicht nachzuweisen war.

Tabelle III.

Nr. u. Datum.	Tierart u. Körpergewicht. (Gramm)	Dauer d. Lanolinfütterung. (Tag)	Dauer d. Verweilen. d. Blaseninhalts. (Tag)	Befund d. Gallenblaseninhalts.	Reaktion nach 1) Salkowski. 2) Liebermann.	Doppelbrechend. Substanz.
1. 23/2 1920.	Kaninchen. 2,963.	5	20	Blassbräunlich, teerartig: keine geformte Masse.	1) — 2) +	+
2. 2/3 1920.	" 2,484.	9	10	Blassgrünlich, dünnflüssig mit schwimmenden Gebilden.	1) + 2) + +	+ +
3. 23/2 1920.	" 2,588.	13 (Geburt)	14	Teils bräunlich, teerartig, teils zu einer schwärzl. Masse geformt.	1) + 2) +	+ +
4. 23/2 1920.	" 3,988.	13 (Geburt)	14	Zu einem schwärzlich. Ballen geformt: in ihnen einig. Kristalle nachweisbar.	1) + 2) + +	+ + +
5. 12/2 1920.	" 1,500.	16	20	Grünlichbraun, teerartig mit Coccidiumeiern.	1) — 2) +	+ +
6. 23/2 1920.	" 2,738.	18	4	Blassgrünlich, dünnflüssig mit bräunlich., klein. Körnern.	1) — 2) +	+
7. 12/2 1920.	" 2,137.	21	17	Zu zwei dunkelbräunlichen, teigigen Ballen geformt. Einig. Kristalle.	1) + 2) +	+ +
8. 14/12 1919.	" 1,600.	45	48	Blassbräunlich, dünnflüssig mit fein., bräunl., amorph. Körperchen.	1) + 2) +	+ + +
9. 17/12 1919	" 1,500.	66	14	Grünlichbraun, dünnflüssig mit grauweiss., schwimmend. Körnchen u. Coccidiumeiern.	1) + 2) + +	+ + +
10. 17/12 1919.	" 2,260.	80	23	Blassgrünlich, teerartig mit schwärzlich. Körnchen u. Coccidiumeiern	1) + 2) + +	+ + +
11. 24/2 1920.	Meerschweinchen. 293.	10	16	Blassbräunlich, teerartig.	1) — 2) —	+

Nr. u. Datum.	Tierart u. Körpergewicht. (Gramm)	Dauer-Laolinfütterung. (Tag)	Dauer d. Verweilen. d. Blaseninhalts. (Tag)	Befund d. Gallenblaseninhalts.	Reaktion nach 1) Salkowski. 2) Liebermann.	Doppelbrechend. Substanz
12. „	„ 510.	14	4	Blassbräunlich, dünnflüssig mit schwimmend. Substanzen.	1) — 2) —	+ —
13. „	„ 706.	14	10	Blassbräunlich, dünnflüssig mit schwimmend., amorph. Gebilden.	1) — 2) +	+
14. „	„ 675.	17	10	Blassbräunlich, teerartig.	1) + 2) +	++
15, „	„ 706	17	15	Zu einer dunkelbräunlich., amorph. Masse geformt.	1) + 2) +	+ ++

4. Serie von Versuchen.

Nun scheint es mir wichtig und interessant, hier die vergleichenden Versuche zu den vorhergehenden Experimenten, inbezug auf die Veränderung des Gallenblaseninhalts, falls es sich um eine nicht infektiöse Entzündung handeln sollte, zu verfolgen.

Ueber die Quelle des Cholesterins in der Galle sind die Ansichten der Autoren geteilt. Naunyn nimmt an, gestützt auf die Experimente von Jankau, Thomas, u. a., dass der Cholesteringehalt der Galle vom allgemeinen Stoffwechsel und von der Nahrung unabhängig sei. Nach ihm soll das Cholesterin aus den Epithelien der Gallenblase stammen, indem sich das Zelleneiweiss erst zu Myelintröpfchen, dann zu Cholesterin umwandelt. Demgegenüber hat Goodmann gefunden, dass Fütterung mit Blutkörperchenbrei und eiweissreicher Nahrung eine vermehrte Cholesterinausscheidung bedingen. Aschoff und Bacmeister meinen, dass die Myelintröpfchen Naunyn's nicht von den Epithelien stammen, sondern durch autolytischen Vorgang, infolge von Resorption des neutralen Fettes in der Galle, ausgeschieden werden. Das Cholesterin wird nach ihm als ein Produkt des allgemeinen Stoff-

wechsels, d. h. als Sekretionsprodukt der Leberzellen gebildet und im gelösten Zustande der Galle zugeführt. Lichtwitz kam aus einer kritischen Sichtung der Literatur zu der Anschauung, dass das Cholesterin in der Galle im allgemeinen auf zwei Quellen zurückgeführt wird, nämlich einerseits durch Ausscheidung aus den Leberzellen und anderseits aus der Gallenblasenwandung im Sinne Naunyn's.

Bacmeister beobachtete, dass das Cholesterin in steriler, unfiltrierter Galle und in der Galle mit Zusatz von abgeschabten Gallenblasenepithelien viel reichlicher und rascher ausgeschieden wird, als in der filtrierten oder mit Bakterien infizierten.

Für meine Experimente kamen 7 Kaninchen in Anwendung. An 3 Tieren wurde nach der Punktion die Gallenblasenschleimhaut ohne Unterbindung des Ductus cysticus mit einem kleinen, scharfen Löffel ausgekratzt. An den 4 übrigen Tieren wurde unter den gleichen Bedingungen Thermokauterisation durchgeführt. Nun trat leider bei einem der Tiere, bei denen die Gallenblasenschleimhaut ausgekratzt worden war, und bei zwei von der thermokauterisierten Versuchstieren Perforation der Gallenblase ein, so dass nur je zwei Tiere zur Verwertung blieben, welche 11 bis 50 Tage nach dem Eingriffe untersucht werden konnten.

Jede der untersuchten Gallenblasen war mit einer grünlichen oder dunkelbräunlichen Masse angefüllt. Dieses Gebilde bietet ein der geformten Masse, die ich in der 3. Versuchsserie beschrieben habe, analoges Bild. Ein kleiner Unterschied besteht darin, dass bei jenen die Oberfläche etwas rauher und die Konsistenz härter war als bei diesen. Die mikroskopische Untersuchung zeigte in dem fibrinösen Maschenwerke teils zersetzte, teils noch gut erhaltene Epithelien und Blutkörperchen. Auf der Schnittfläche zeigte sich konzentrische Schichtungsstruktur und an der Oberfläche mehr oder weniger starke Kalkablagerung. Je länger das Gebilde in der Gallenblase verweilt, desto deutlicher und regelmässiger wird diese Schichtungsstruktur.

Aus den zitierten Versuchen geht klar hervor, dass es in einem Falle möglich ist, die Bildung des dem Pigmentkalkstein ähnlichen Gebildes in der Gallenblase ohne Infektion der Galle experimentell zu erzeugen.

Tabelle IV.

Nr. u. Datum.	Körper-gewicht. (Gramm)	Versuchs-weise.	Dauer d. Verweilen d. Inhalts in d. Gallen-blase.	Befund d. Gallenblaseninhalts.	1) Konzentr. Schichtung. 2) Kalk-ablagerung.
1. 4/2 1919.	1,370.	Punktion u. Auskratzung.	11	Zu einer schwärzlich-grünlich., teigig. Masse geformt; Länge: 2.5cm Breite: 0.9 »	1) + 2) —
2. 4/2 1919.	1,725.	»	18	Zu einer dunkelbräunlich., harten Masse geformt; Länge: 2.5cm Breite: 0.4 »	1) + 2) ++
3. 25/2 1919.	2,146.	Punktion u. Thermo-kauterisation.	14	Zu einer rötlichbräunlichen Masse geformt.	1) — 2) —
4. 15/5 1919.	2,445.	»	50	Teils dunkelbräunlich, flüssig, teils zu einer grünlich., reiskorngross. Masse geformt.	1) ++ 2) +

Schlusssätze.

In einer gewissen Anzahl von Experimenten konnten wir zwar verschieden grosse korpuskuläre Gebilde in der Gallenblase erzeugen, indessen können wir diese nicht ohne weiteres als Steine bezeichnen. Nur in der 4. Versuchsserie, bei der die Gallenblasenschleimhaut thermisch und mechanisch verletzt war, wurde ein einem Pigmentkalkstein ähnelndes Gebilde in der Gallenblase gefunden. Während Aoyama fast regelmässig bei seinen Versuchen an 11 Kaninchen und 3 Meerschweinchen das dem menschlichen radiären Cholesterinstein ähnliche Gebilde in der sterilen Gallenblase erzeugte, konnte ich bei analogen Versuchen, zu welchen ich 49 Tiere anwandte (2. und 3. Serie), kein auch nur annähernd ähnliches Konkrement erzeugen.

Woraus erklärt sich nun dieser gewaltige Unterschied zwischen den beiden Versuchsergebnissen? Wahrscheinlich kommen hier zwei Momente zur Erklärung in Betracht, nämlich: 1) die Methodik der Versuche und 2) die Technik der Untersuchungen. Ich benutzte bei meiner 2. Versuchesserie mehr Aether als Lösungsmittel als Aoyama. Eine nachteilige Wirkung des geringen Mehrzusatzes von Aether als Lösungsmittel auf die Cholesterin-

ausscheidung in der Galle kann ich nicht anerkennen, weil der Cholesteringehalt des Blutes nach Schlimpert in der Narkose eher erheblich vermehrt, als vermindert wird. Wäre die Vermehrung des Blutcholesterins in diesem Falle als Folge der Stagnation anzusehen, so würde es gewiss bald in der Galle erscheinen. Fraglich ist noch, ob der Aether hemmend auf Auskristallisierungsvermögen des Cholesterins oder störend auf systematische Zusammenballung der ausgefällten Substanzen wirken würde. Ich bin zwar nicht imstande, den Gegenbeweis dafür anzuführen, kann aber zugleich keinen Grund für eine solche Wirkung des Aethers einsehen. Wahrscheinlich ist jedenfalls, dass der geringe Mehrgehalt an Aether als Lösungsmittel auf die Cholesterinausscheidung in der Galle keinen grossen Einfluss haben kann.

Anstatt Aoyama's Cholesterin-fütterung der Kaninchen 5 bis 7 Tage lang einmal täglich mit 0.5 bis 1 g ölsaurem Cholesterin in Wasser aufgeschwemmt, habe ich 5 g Lanolin mit der gewöhnten Kost gemischt täglich 5 bis 80 Tage lang den Tieren verabreicht. Bei einer Anzahl so gefütterter Tiere konnten wir durch Farbenreaktion nach Liebermann oder nach Salkowski und durch Zunahme der doppelbrechenden Substanzen die Vermehrung des Cholesteringehalts in der Galle nachweisen. Das Lanolin wird nach Kon bei Kaninchen ganz analog dem Cholesterin resorbiert und entfaltet in den innern Organen genau dieselbe Wirkung wie das Cholesterin. Es unterliegt also keinem Zweifel, dass das Fehlen der reinen Cholesterinsteinbildung bei meiner Lanolinfütterung seinen Grund nicht in der ungenügenden Cholesterinämie hat, sondern auf den Mangel an einer zusammenballenden Substanz in der Galle, welche hohe Bedeutung auf die Steinbildung ausübt, zurückzuführen sei. Es wäre immerhin der Einwand möglich, dass ich bei der Untersuchung des Gallenblaseninhalts den gebildeten feinen Stein übersehen hätte, aber das ist gänzlich unmöglich, da es sich hier nur um eine einfache Untersuchung unter schwacher Vergrösserung handelt. Daher ist es mir unerklärlich, dass ich ein kristallinisches Konkrement in keinem einzigen Falle (unter 57 Tieren) finden konnte, während es Aoyama fast an jedem Versuchstiere geglückt war, ein solches zu erzeugen.

Aus meinen Versuchen müssen wir notwendigerweise schliessen, dass man bei Tieren durch experimentelle Hyperchole-

sterinämie und gleichzeitige Unterbindung des Ductus cysticus hervorgerufene Gallenstauung einen aseptischen radiären Cholesterinstein im Sinne Aschoff's nicht zu erzeugen imstande ist. Es sei hier jedoch ausdrücklich bemerkt, dass sich meine Versuchsergebnisse ausschliesslich auf pflanzenfressende Tiere beziehen. Inwiefern diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind, entzieht sich meiner Beurteilung.

Wenn ich die Ergebnisse meiner Versuche noch einmal kurz zusammenfasse, so erhalten wir als wesentlich die folgenden Sätze:

1) Wenn man dem Kaninchen und Meerschweinchen mit oder ohne Zufuhr von Cholesterin den Ductus cysticus mit oder ohne Gefässe unterbindet, so wird in der sterilen Gallenblase ein eigentümliches amorphes Gebilde, das wir nicht als einen echten Stein bezeichnen können, gebildet.

2) Subkutane Injektion von Cholesterin (bei Kaninchen 1.2 bis 1.8 g, bei Meerschweinchen 0.12 g) übt keinen grossen Einfluss auf die Vermehrung des Cholesteringehalts der Galle aus, ebenso wenig auf das Zustandekommen des oben genannten Gebildes.

3) Werden die Tiere mit einer grossen Menge Lanolin lange Zeit (über 3 Wochen) gefüttert, so stellt sich eine bedeutende Zunahme der lipoiden Substanzen und des Cholesterins in der Galle ein.

4) Bei Lanolinfütterung kommt die Bildung der amorphen Masse in der sterilen Gallenblase ziemlich häufig vor, und ist diese wahrscheinlich auf eine Anreicherung der Kolloidalsubstanzen in der Galle zurückzuführen.

5) Wenn man beim Kaninchen die Schleimhaut der Gallenblase, ohne Unterbindung des Ductus cysticus, mechanisch oder thermisch reizt, so wird ein dem Pigmentkalkstein ähnliches Gebilde in der sterilen Gallenblase erzeugt.

6) Zur Erklärung dieser Tatsache ist eine Vermehrung der Kolloidalsubstanzen und der Kalkausscheidung in der Gallenblase, die auf nicht infektiöse Entzündung und Desquamation der Blasenepithelien zurückzuführen sind, anzunehmen.

7) Hervorzuheben ist, dass es bei allen meinen Versuchen niemals zur Bildung des aseptischen radiären Cholesterinsteins gekommen ist.

Literatur.

1. Aoyama, Zur Frage der Cholelithiasis. Ziegler's Beitr., Bd. 57, 1913.
2. Derselbe, Experimenteller Beitrag zur Frage der Cholelithiasis. Deutsch. Zeitschr. f. Chir., Bd. 132, 1914.
3. Aschoff, Zur Frage der Cholesterinbildung in der Gallenblase. München. med. Wochenschr., 1906., No. 38.
4. Aschoff und Bacmeister, Die Cholelithiasis. Jena. 1909.
5. Aschoff, Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Ziegler's Beitr., Bd. 47, 1910.
6. Derselbe, Beiträge zur Frage des Cholesterinstoffwechsels und der Cholesterinausscheidung. Berlin. klin. Wochenschr., 1913, No. 13.
7. Derselbe, Wie entstehen die reinen Cholesterinsteine? München. med. Wochenschr., 1913, No. 32.
8. Autenrieth und Funk, Ueber kolorimetrische Bestimmungsmethode: Die Bestimmung des Gesamtcholesterins im Blute und in Organen. München. med. Wochenschr., 1913, No. 23.
9. Bacmeister, Der Ausfall des Cholesterins in der Galle und seine Bedeutung für die Genese der Gallensteine. München. med. Wochenschr., 1908, No. 17.
10. Derselbe, Zur Genese der Gallensteine. München. med. Wochenschr., 1908, No. 44.
11. Derselbe, Ueber Aufbau und Entstehung der Gallensteine. Ziegler's Beitr., Bd. 44, 1908.
12. Derselbe, Cholesterinämie bei inneren Erkrankungen. Berlin. klin. Wochenschr., 1913, No. 13.
13. Bacmeister und Havers, Zur Physiologie und Pathologie des Cholesterinstoffwechsels. Deutsch. med. Wochenschr., 1914, No. 8.
14. Báron, Beiträge zur Pathologie der Cholelithiasis. Bruns' Beitr., Bd. 77, 1912.
15. Beumer, Die Herkunft des Cholesterins bei der Verdauungslipämie. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 77, H. 5. u. 6.
16. Chuin, Morphologische Studie der Cholesterinämie. Verhandl. d. Japan. Patholog. Gesell., 6. Tag., 1916.
17. Cushing, Ueber experimentelle Cholelithiasis. München. med. Wochenschr., 1900, No. 1.
18. D'Amato, Ueben das in der Nahrung enthaltene Cholesterin einen Einfluss auf die Cholesterinausscheidung in der Galle aus? Biochem. Zeitschr., Bd. 69. S. 217.
19. Exner und Heyrowsky, Zur Pathogenese der Gallensteine. Wien. klin. Wochenschr., 1908, No. 7.
20. Goodmann, Ueber den Einfluss der Nahrung auf die Ausscheidung von Gallensäure und Cholesterin durch die Galle. Beitr. z. chem. Physiol. 1907.
21. E. Graven Moore, On the relation of cholesterin in the human organism. The Lancet, 1907, p. 1715.
22. Hansemann, Die Lösungsmöglichkeit der Gallensteine. Virchow's Arch., Bd. 212, 1913.
23. Havers, Experimentelle Untersuchungen über Physiologie und Pathologie des Cholesterinstoffwechsels mit besonderer Berücksichtigung der Schwangerschaft. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 115, 1914.
24. Hueck, Ueber die Bedeutung des Cholesterins, besond. für den Fettstoffwechsel,

die endkrinen Drüsen und die experimentelle Atherosklerose. Berlin. klin. Wochenschr., 1914.

25. Italia, Ref. im Zentralbl. f. Chir., 1901, No. 27.

26. Kauders, Ueber den Cholesterin- und Cholesterinestergehalt des Blutes verschiedener Tiere. Biochem. Zeitschr., Bd. 55, H. 1. u. 2, 1913.

27. Kawamura und Chuin, Ueber die Resorption des Cholesterins im Darm und seine Cholesteatose. Verhandl. d. Japan. Pathol. Gesell., 6. Tag., 1916.

28. Kawamura, Ueber Fett und Lipoid. (Morphologischer Teil). Ref. in d. Verhandl. d. Japan. Pathol. Gesell. 7. Tag., 1917.

29. Kehr, Chirurgie der Gallenwege. Neue Deutsche Chir., Bd. 8.

30. Klinkert, Untersuchung und Gedanken über den Cholesterin toffwechsel. Deutsch. klin. Wochenschr., 1913, No. 18.

31. Derselbe, Ueber experimentelle Gallensteinbildung. Berlin. klin. Wochenschr., 1911, No. 8.

32. Kon und Yamada, Experimentelle Studie über die Stoffwechselstörung der lipoiden Substanzen. Verhandl. d. Japan. Pathol. Gesell., 6. Tag., 1916.

33. Kretz, Demonstration eines sich bildenden Verschlusssteines bei langjähriger Cholelithiasis. Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesel., 17. Tag, 1913.

34. Kunika, Die Entstehung der Gallensteinen in ihrer klinischen Beziehung. Bruns' Beitr., Bd. 79, H. 3, 1912.

35. Kusumoto, Ueber den Einfluss des Toluylendiamin auf die Ausscheidung des Cholesterin in der Galle. Biochem. Zeitschr, Bd. 13, 1908.

36. Kuru, Ueber die Bedeutung des Fibrins im Gallenstein. Virchow's Arch., Bd. 210, H. 3.

37. Landau, Nebenniere und Fettstoffwechsel. Deutsch. klin. Wochenschr., 1913, No. 13.

38. Landau und Mc. Nee, Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Ziegler's Beitr., Bd. 38. H. 3.

39. Lenard, Beitrag zum Cholesterinstoffwechsel. Berlin. klin. Wochenschr., 1913, No. 42.

40. Lichtwitz, Zur Genese der Gallensteine. München. med. Wochenschr., 1908, No. 12.

41. Derselbe, Ueber die Bildung der Harn- und Gallen-steine. Berlin. 1914.

42. Litschütz, Der Aufbau des Cholesterins in den tierischen Organen. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 91, H. 5.

43. Mc. Nee, Zur Frage des Cholesteringehalts der Galle während der Schwangerschaft. Deutsch. med. Wochenschr., 1913, No. 21.

44. Mignot, L'orgine microbiemie des calculs biliaires. Arch. gener. de medicine, Tome 182, Anat., Septembre 1898, No. 8 et 9.

45. Miyake, Zur experimentellen Erzeugung der Gallensteine mit besonderer Berücksichtigung des bakteriellen Verhaltens der Gallenwege. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir, 1900.

46. Derselbe, Statistische, klinische und chemische Studien zur Aetiologie der Gallensteine, etc. Arch. f. klin. Chir., Bd. 101.

47. Derselbe, Chirurgie der Gallenwege. Japan. Chir., Tokyo., Bd. 8.

48. Naunyn, Klinik der Cholelithiasis. Leipzig. 1892.

49. Derselbe, Ueber Cholangitis. Deutsch. med. Wochensch., 1911, No. 44.

50. Ribbert, Ueber Bau und Bildung der Gallensteine. Virchow's Arch., Bd. 220.

51. Riedel, Die Gallensteine in keimfreier Gallenblase. Berlin. klin. Wocnenschr., 1912, No. 1.
52. Rothschild, Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Ziegler's Beitr., Bd. 60, H. 1, 1915.
53. Rothschild und Wilensky, Studies on Cholelithiasis. Americ. Journ. med. Sci., Vol. 60, 1918.
54. Schade, Beiträge zur Konkrementbildung. München. med. Wochenschr., 1909, No. 1. u. 2, 1911, No. 14.
55. Shikinami, Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Gallenblase. Anat. Heft., Bd. 34, 1908.
56. Schlimpert, Cholesterinämie bei geburtshilflichen und gynäkologischen Fällen. Berlin. klin. Wochenschr. 1913, No. 13.
57. Schulz, Ein Beitrag zur Gallensteinchirurgie. Bruns' Beitr., Festschr., Bd. 93, 1914.
58. Stadelmann, Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Tierkörper. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 14, 1881.
59. Toida, Ueber den Einfluss der Nahrung auf die Zusammensetzung der Galle. Diese Mitteil., 1916.
60. Derselbe, Ueber die chemische Zusammensetzung der menschlichen Blasengalle. Diese Mitteil., 1917.
61. Tornqvist, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Gallensteinkrankheit. Nord. med. Arkiv, 1903. (schwedish)
62. Tsunoda, Ueber die experimentelle Gallensteinkrankheit der Tiere. Verhandl. d. Japan. Pathol. Gesell., 9, Tag. 1919.
63. Wacker und Hueck, Chemische und morphologische Untersuchung über die Bedeutung des Cholesterins in Organismen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 77. H. 5. u. 6.
64. Weltmann, Zur klinische Bedeutung des Cholesterinnachweises im Blutserum. Wien. klin. Wochenschr., 1913, No. 22.
65. Derselbe, Demonstration einer Methode zur Nachweis von Cholesterin. Berlin. klin. Wochenschr., 1913.
66. Windaus, Untersuchung über Cholesterin. Arch. d. Pharmacie, 1908, S. 117.
67. Yamada, Ueber die Ausscheidung des Cholesterins und des Cholesterinesters bei den mit Lanolin gefütterten Kaninchen. Verhandl. d. Japan. Pathol. Gesell., 7. Tag., 1917.

Aus der Kinderklinik der Kaiserl. *Kyushu*-Universität
zu *Fukuoka, Japan.*
(Director: Prof. Dr. Sukehiko Ito.)

Ueber die ruhrartigen Krankheiten der Kinder, insbesondere über ihre Erreger.

von

Dr. med. **Koh Mita**,

Assistent-Professor an der Kinderklinik.

(*Eingegangen am 11. März 1921*)

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung.
Erster Abschnitt: Die Eigenschaften der Paradysenteriebazillengruppe.
1. Bakteriologische Untersuchungen.
Vorkommen.
Form der Kolonien.
Morphologie der Bazillen.
Bewegung.
Biologische Eigenschaften.
Unterscheidung meiner Bazillenarten von anderen ähnlichen.
Häufigkeit der Fälle, an welchen meine Bazillenarten nachgewiesen wurden.
Immunitätsreaktion meiner Bazillenarten gegen das Patientenserum.
Virulenz der Bazillen gegen die Versuchstiere.
2. Klinische Erscheinungen, durch meine Bazillen hervorgerufen.
Alter der Affizierten und Zeit der Epidemie.
Symptome und Verlauf.
Infektiosität meiner Bazillenarten.
3. Pathologisch-anatomische Veränderungen an der Darmwand.
4. Benennung und Einteilung meiner Bazillenarten.
5. Vergleich der Paradysenterie mit der echten Dysenterie.
Zweiter Abschnitt: Ueber die Paratyphus X-Bazillen.
1. Bakteriologische Untersuchungen.
Vorkommen.
Form der Kolonien und Bazillen.
Bewegung.
Biologische Eigenschaften.
Unterscheidung der vorliegenden Bazillen von anderen Arten.

Reaktion der Bazillen gegen das Immunserum.
2. Klinische Beobachtung der durch meine X-Bazillen infizierten Patienten.
3. Benennung und Einteilung der vorliegenden Bazillen.
Zusammenfassung.
Literatur.
Anhang: Uebersichtstabelle.

Einleitung.

Bei Kindern kommt die Entleerung eines mit Blut oder Eiter gemischten schleimigen Stuhls, d. h. eine Erkrankung mit sogenannten ruhrartigen Symptomen weit häufiger vor, als bei Erwachsenen. Der Verlauf der Affektion ist sehr verschieden je nach den Fällen. Sie kommt bald in einigen Tagen zur Heilung, bald wird sie allmählich ernster, zuweilen zeigt sie foudroyante schwere Vergiftungserscheinungen und nimmt am 2.–3. Krankheitstage letalen Ausgang. Auch ist ihre Aetiologie in nicht wenigen Fällen noch nicht aufgeklärt. Ich beschäftigte mich in den letzten 9 Jahren mit der Isolierung des Erregers bei Hunderten von Fällen der Affektion. Bei 334 Fällen konnte ich die fünf Arten der allbekannten Dysenteriebazillenstämme, bei anderen 73 zwei noch nicht beschriebene und zu einer Gruppe gehörende Arten von Bazillen als Krankheitserreger nachweisen. Bei wenigen anderen Fällen fand ich die Paratyphus-B-Bazillen und eine Bakterienart, welche zur Paratyphusbazillengruppe gehört. Ausser diesen Bazillenarten konnte ich manchmal die sog. Morgan Nr. 1 Bazillen und die den von Leiner isolierten Bazillenstämmen ähnlichen Bazillen, welche als Erreger der Krankheit mit ruhrartigen Symptomen angenommen werden, nachweisen, dabei aber diese 2 Arten nicht als Krankheitserreger bestätigen. Ich will im folgenden von den oben erwähnten, von mir isolierten verschiedenen Bazillenarten nur diejenigen beschreiben, welche ich für eine neue Art halte. Auf Grund der Ergebnisse meiner Untersuchungen über diese Bazillenarten will ich die zwei Bazillenarten einer Gruppe, die nicht zu der Dysenteriebazillengruppe gehören und bei 73 Fällen von mir isoliert wurden, als "Paradysenteriebazillengruppe," und die den Paratyphusbazillen ähnlichen als "Paratyphus-X-Bazillen" bezeichnen. Die Begründung dieser

Benennung will ich zwar erst später besprechen, aber der Bequemlichkeit halber jetzt schon unter diesen Namen auf die Eigenschaften dieser Bazillenarten und die durch Infektion mit denselben hervorgerufenen Symptome eingehen.

Genaueres darüber habe ich 1914—1921 in "Saikingaku-Zassi" (Bakteriolog. Zeitschrift), "Jika-Zassi" (Zeitschrift für Kinderheilkunde), "Nissin-Igaku" (Medicinische Zeitschrift), "Fukuoka-Ikadaigaku-Zassi" (Zeitschrift der medizinischen Fakultät zu Fukuoka) u. a. veröffentlicht.

Erster Abschnitt: Die Eigenschaften der Paradysenteriebazillengruppe.

1. Bakteriologische Untersuchungen.

Vorkommen: Aus den Stühlen im Frühstadium der Erkrankung kann man nicht selten fast in Reinkultur die Kolonien dieser Bazillen, aber in vielen Fällen zusammen mit den Colibazillenarten isolieren. Mit dem Ablauf der Zeit nach der Erkrankung aber wird die Isolierung schwerer.

Ich habe aus 73 Kranken immer 3–5 Stämme gefischt und ihre Eigenschaften untersucht. Die vorliegenden Bazillenarten werden, wie wir es später sehen werden, je nach ihrem Verhalten bei der Kohlehydratzersetzung in zwei Arten eingeteilt. Beide weisen aber in anderen Punkten dieselben Eigenschaften auf, wie dies auch bei den Dysenteriebazillenarten der Fall ist.

Form der Kolonien: Die Kolonien meiner Bazillengruppe auf Agarnährboden sind etwas grösser als diejenigen der echten Dysenteriebazillenarten, aber dies allein genügt nicht, diese beiden Bazillengruppen von einander zu unterscheiden. Wichtiger ist das Aussehen der Kolonien. Ausser einer Anzahl runder Kolonien von regelmässiger Gestaltung, wie bei der Dysenteriebazillengruppe, bilden sie dünnere, etwas grössere, mit sehr unregelmässigen Rändern versehene und in der Mitte etwas erhabene Kolonien oder aber sie sind rund und an einem Teile mit Läppchen versehen, die ihnen das Aussehen des Zerfalls geben. Wenn diese

Kolonien aus den Faeces von Kranken isoliert und rein gezüchtet werden, so entstehen in vielen Fällen fast nur unregelmässige Kolonien. Das ist ein notwendiges Charakteristikum zur Differentiation meiner Bazillengruppe von anderen pathogenen, insbesondere Dysenterie-Bazillenarten.

Morphologie der Bazillen: Meine Paradysenteriebazillen sind fast so gross wie Colibazillen und kommen nur vereinzelt vor, sehr oft aber bilden sie auch lange fadenartige Bazillen-Verbindungen. Die Bazillen färben sich gut mit Anilinfarbstoff, an beiden Enden stark nnd in der Mitte schwach, wie dies auch bei der Färbung der Dysenteriebazillen der Fall ist. Sie haben keine Geisseln.

Bewegung: Sie zeigen lebhafte Molekularbewegung, aber keine Eigenbewegung.

Biologische Eigenschaften:

Gelatinstichkultur: Gute Entwickelung entlang der Stichlinie, keine Verflüssigung.

Traubenzuckeragarstichkultur: Gute Entwickelung entlang der Stichlinie, aber keine Gasbildung.

Kultur in 1–2% Pepton-Witte-Lösung: Gute Entwickelung, bei lange fortgesetzter Züchtung keine Membranbildung. Niederschlag der Bakterien deutlicher, als bei der Kultur der Dysenteriebazillen.

Indolbildung: Keine Indolbildung auch bei der Züchtung in 1–2% Pepton-Witte-Lösung.

Milch: Junge Bazillenstämme beginnen nach ungefähr 2–3 Wochen langer Kultur, aber mehrere Male umgezüchtete und veraltete schon in etwa 10 Tagen bis 2 Wochen, die Milch gerinnen zu lassen, und zwar immer vom unteren Teile des Reagenzröhrchens aus. Die Gerinnung schreitet allmählich nach oben hin fort und wird ungefähr in 3–7 Tagen vollendet, worauf sich die Molke ausscheidet.

Lackmusmolke: Dieselbe wird nach ungefähr 1 Tage rot, nach weiteren 2–3 Tagen violett, darauf in 2–3 Tagen wieder rot. Oder sie wird nach 1 Tage violett oder rot, danach blau und endlich wieder violett oder rot.

Lackmusnutrosetraubenzuckerlösung: Nach 1 tägiger Kultur Säurebildung, Rötung und Gerinnung.

Verhalten bei der Kohlehydratzersetzung: Dieses wird in

einer Lösung untersucht, welche durch Zusatz von Mannit, Dextrose, Saccharose, Maltose, Dextrin und Laktose (Merk), welche alle zur Isolierung der Dysenteriebazillengruppe verwendet werden, im Verhältnis von 1,3% zur 1%igen Pepton-Witte-Lösung, hergestellt wird und als Indikator Lackmus enthält. Mannit und Dextrose: diese werden 1 Tag nach der Kultivierung zu Säuren zersetzt. Dextrin und Maltose: die eine Art meiner Bazillen zersetzt sie am Tage nach der Züchtung zu Säuren, während die andere Art sie erst nach etwa 1–2 Wochen allmählich zu zersetzen beginnt, d. h., dass die Kultur nach einigen Tagen eine violette Färbung annimmt und diese sich dann nach mehreren Tagen in Rot umwandelt. Im allgemeinen wird Maltose etwas schneller zersetzt, als Dextrin. Saccharose und Laktose: diese werden von 2–3 Wochen nach der Züchtung an durch beide Bazillenarten langsam zersetzt, wobei die Kultur sich zuerst violett, dann nach mehreren Tagen rot färbt.

Auf Grund des Verhaltens bei der Kohlehydratzersetzung teile ich meine Paradysenteriebazillen in 2 Arten ein und bezeichne die eine, welche Maltose und Dextrin an dem der Züchtung folgenden Tage zersetzt, als "Paradysenteriebazillen A Typus," und die andere, welche einige Tage lang keine Zersetzung der beiden Kohlehydrate bewirkt, als "Paradysenteriebazillen B Typus."

Der Vergleich der eben erwähnten Kohlehydratzersetzung durch Paradysenteriebazillen mit derjenigen durch echte Dysenteriebazillen ergibt, dass in dieser Eigenschaft die eine Art (die erstere) in den ersten Tagen von Dysenteriebazillen IV Typus (Flexner) und die andere (die letztere) von Dysenteriebazillen II Typus (Y) nicht zu unterscheiden sind. Doch zersetzen meine Paradysenteriebazillen nach über wochenlanger Kultur, wie oben erwähnt, alle die oben angegebenen 6 Kohlehydratarten, genau so wie die Colibazillenarten.

Unterscheidung meiner Bazillen von anderen ähnlichen: Von Abdominaltyphus-, Paratyphus- und anderen beweglichen Bazillen können sie leicht unterschieden werden. Unter den Colibazillenarten gibt es zwar eine solche, welche durch Dextrosezersetzung zwar Säuren, aber keine Gase bildet und nach mehrtägiger Züchtung die Milch zur Gerinnung bringt, aber sie ist von meinen Bazillen durch die Zeitdauer, welche zur Milchgerinnung oder Kohlehydratzersetzung in Anspruch genommen

wird, durch die Kolonienformen und durch das Verhalten der Agglutinationsreaktion gegen Immunserum leicht zu unterscheiden.

Unterscheidung von der Dysenteriebazillengruppe: Durch das Verhalten der Agglutinationsreaktion gegen Immunserum, durch die Gestalt der Kolonie und dadurch, dass die Milch nach mehr als 10 Tagen nach der Anlegung der Kultur zur Koagulation gebracht wird und dergl., gelingt die Differentiation leicht.

Von den Bazillenarten, die früher aus den Patienten mit ruhrartigen Symptomen isoliert wurden, sind die von Duval und die von Leiner mitgeteilten meinen Bazillen ähnlich. Aber die erstere ist dadurch von meiner Bazillenart zu unterscheiden, dass sie, wenn sie auch nach der Beschreibung im Verhalten gegen Laktose und Lackmusmolke mit der meinigen eine Aehnlichkeit zeigt, doch in anderen Eigenschaften von den Flexner'schen Dysenteriebazillen nicht unterscheidbar ist oder inbezug auf Immunitätsreaktion zur Typhusbazillengruppe gehört. Der Leiner'sche Bazillenstamm ist zwar auch im Verhalten bei der Kohlehydratzersetzung meinen Bazillen ähnlich, aber der Beschreibung nach ist er in seinen Eigenschaften als eine Art der Colibazillengruppe im engeren Sinne anzusehen. Aus alledem erhellt, dass meine Paradysenteriebazillenart eine selbständige spezifisch pathogene Bakteriengruppe ist.

Häufigkeit der Fälle, an welchen meine Bazillenarten nachgewiesen wurden: Von 73 Fällen der von meinen Paradysenteriebazillen hervorgerufenen Kranken wurden in 56 die Bazillen vom A-Typus und in 17 diejenigen vom B-Typus nachgewiesen. Der B-Typus wird also zwar weniger häufig gefunden, aber nach dem Verhalten der Kohlehydratzersetzung ist er meines Erachtens ein sehr interessanter Stamm. Wie oben erwähnt, entspricht bezügl. der Kohlehydratzersetzung in den ersten Tagen der A-Typus meiner Paradysenteriebazillen dem IV Typus (Flexner) und der B-Typus dem II Typus (Y) der Dysenteriebazillen.

Immunitätsreaktion meiner Bazillen gegen das Patientenserum. Agglutinationsreaktion: meine Bazillenarten zeigen gegen das Serum der Patienten, die von denselben affiziert sind, eine deutliche Agglutinationsreaktion im allgemeinen bei 300-, 500- oder auch nicht selten 1000-fach verdünntem Serum, aber nicht gegen das Serum anderer Kranken

oder von Gesunden. Der Titer, den meine Bazillen gegen das Krankenserum aufweisen, ist graduell höher als derjenige, welchen die Dysenteriebazillen gegen das Serum der betreffenden Patienten zeigen.

Meine Bazillen werden zwar nach ihren biologischen Eigenschaften in 2 Arten eingeteilt, aber sie zeigen gegen das Serum der Patienten, die durch die eine von ihnen afficiert werden, einen fast gleichen Agglutinationstiter, so dass man sie dadurch nicht unterscheiden kann. Dies steht im Einklang damit, dass man von den Dysenteriebazillen Typus IV und V ihre Typen nicht durch Agglutinationsreaktion differenzieren kann. Der mehrmals umgezüchtete und veraltete Stamm meiner Bazillen weist zuweilen eine Autoagglutination auf, wie dies auch bei anderen pathogenen Bakterien beobachtet wird.

Komplementbindungsversuch: Der Extrakt aus den beiden Bazillentypen lenkt gegen das Serum der betreffenden Kranken Komplement ab.

Virulenz gegen Tiere: Meine Bazillen, sowohl lebende als auch abgetötete, töten meistens die Versuchstiere bei intraabdominaler oder intravenöser Injektion (für junge Kaninchen 1–2 Schiefagardosis, für junge Meerschweinchen 3.0–5.0 mg. und für Mäuse 0.2–1.0 mg.), aber ihre Virulenz ist nicht stark und nicht constant. Die Sektionsbefunde der Versuchstiere ergeben keine bedeutenden Veränderungen an der Darmwand. In diesem Verhalten sind sie den sogenannten Aciddysenteriebazillen analog.

2. Klinische Erscheinungen, die durch meine Bazillen hervorgerufen werden.

Alter der Affizierten und Zeit der Epidemie: Ich konnte schon 73 Fälle von meinen Bazillenarten befallener Kinder, von denen das jüngste 9 Monate und das älteste 13 Jahre alt war, und ausserdem 2 Fälle an Erwachsenen beobachten. In allen Jahreszeiten kam die Erkrankung vor, aber am häufigsten in der Mitte des Sommers.

Symptome und Verlauf: Die durch meine Bazillenart verursachte Erkrankung ist unter klinischer Beobachtung von den durch die echte Dysenteriebazillenart hervorgerufenen schwer zu unterscheiden, nur dass bei der ersteren die Darmsymptome

im allgemeinen leichter, somit auch die allgemeinen Symptome meistens leichter sind, als bei der letzteren, und die Heilung einige Tage nach der Erkrankung erfolgen kann. Der Verlauf sei hier etwas genauer beschrieben :—

Am Tage der Erkrankung stellt sich mit einer Erhöhung der Körpertemperatur auf etwa 38–39°C (nicht selten noch darüber) schleimige, mit Blut und eitriger Masse beigemischte Diarrhoe ein; diese kann am Tage der Erkrankung oder am folgenden Tage bis über 10 Male auftreten, aber am 2. oder 3. Tage fällt die Körpertemperatur ab, und die Stuhlgänge werden weit seltener, 2–3 Tage darnach nur 2–3 mal. In den meisten Fällen ist nach etwa 1 Woche der Stuhl von normaler Beschaffenheit oder es tritt eine Verstopfung ein. Bei der Untersuchung des Abdomens palpiert man manchmal strangartige Verdickung wie bei der Dysenterie; der Tenesmus ist meistens nicht bedeutend. Das kommt daher, dass die Entzündung der Darmwand leichten Grades ist.

Die oben erwähnten Symptome sind diejenigen, welche bei einer grossen Anzahl von Kranken zur Beobachtung kamen. Bei über 10% aller Fälle aber zeigten sich am Tage der Erkrankung schwere Vergiftungserscheinungen, d. h. hohes Fieber, Schlafsucht, Krämpfe, Koma, Jaktation, Herzschwäche, frequente Atmung, kaffeesatzartiges Bluterbrechen und starke Acetonurie etc., und solche Kranken gehen meistens unter foudroyanten Symptomen 2–3 Tage nach der Erkrankung zu Grunde. In gewissen Fällen zeigten die Patienten, die am Tage der Erkrankung keine besonderen Intoxicationsymptome erkennen liessen, doch am 3.–4. Tage schwere Vergiftungserscheinungen, besonders Jaktation, Herzschwäche, frequente Atmung, nnd kaffeesatzartiges Erbrechen etc., wonach sie in einigen Tagen letalen Ausgang nahmen. Aber diese Verlaufsform ist seltener als die foudroyante Form. Die Vergiftungssymptome dieser beiden Formen stimmen mit denjenigen der echten Dysenterie überein, aber bei unseren Kranken sind die Darmsymptome milder, so dass die Heilung bei Nachlass der Vergiftungserscheinungen leichter erfolgen kann.

Infektiosität meiner Bazillenarten: Geschwister aus einer Familie können zu gleicher Zeit oder mit Intervall von einigen Tagen zur Erkrankung durch meine Bazillenarten kommen, ebenso kann die Mutter während der Pflege ihres Kindes von

derselben Bazillenart befallen werden. Daraus erkennt man, dass meine Bazillenarten eine Infektiosität wie die anderen pathogenen Bakterien zeigen.

3 Pathologisch-anatomische Veränderungen an der Darmwand.

Seit 1913, da zuerst die oben erwähnte Bazillengruppe von mir nachgewiesen wurde, hatte ich in 6 letal verlaufenen Fällen Gelegenheit zur Obduktion der Leichen. 3 Fälle davon waren 36–60 Stunden nach der Erkrankung unter foudroyantem Verlauf, 2 Fälle am 5. und 24. Tage, und ein Fall am 23. an der Septicaemie gestorben, nachdem die durch unseren Erreger bedingten Symptome schon sehr gemildert waren. Bei diesen Leichen gelang mir, ausser in dem letzten Fall, die Isolierung des Erregers aus dem Darmwandgewebe.

Die Befunde an der Darmwand von den unter foudroyant verlaufenden Symptomen Gestorbenen: besonders charakteristisch ist die Anschwellung des lymphatischen Apparates des Dünndarms, welche unterhalb des Ileums besonders deutlich ausgeprägt ist. Die Mucosa des Dünndarms selbst zeigt keine besondere Veränderung ausser Oedem und Hyperämie leichten Grades, aber an der Dickdarmwand sind das Oedem und die Hyperämie weit bedeutender als an der Dünndarmwand. Die Dickdarmfollikeln sind auch angeschwollen und meistens an ihren Gipfeln mit Erosion oder seichten Geschwüren versehen. Die Schleimhaut selbst lässt ausser Hyperämie etc. hie und da Ablösung der Epithelzellen vermuten, ferner zeigt sie manchmal feine kleieartige Beläge, welche mikroskopisch hauptsächlich aus abgelösten Epithelzellen, Blutkörperchen etc. bestehen, aber keine deutliche Fibrinabscheidung. Die erwähnten Veränderungen sind zwar ähnlich denjenigen an der Darmwand von an der echten Dysenterie erkrankten und unter foudroyant verlaufenden Symptomen gestorbenen Kindern, aber bei der Ruhr ist die Entzündung der Dickdarmschleimhaut weit hochgradiger. Deswegen finden wir äusserst selten an der Darmwand der durch unseren Erreger affizierten und unter foudroyanten Symptomen Gestorbenen diphtherische Beläge, welche schon in diesem Stadium bei echter Dysenterie manchmal wahrgenommen werden. Die Dünndarmveränderungen an unseren Leichen sind aber von denjenigen der

echten Dysenterie fast nicht zu unterscheiden.

Die Leichen der einige oder über 10 Tage nach der Erkrankung Gestorbenen zeigen zwar an der Dickdarmwand das Bild sogennanter diphtherischer Entzündung, aber doch nicht so ausgeprägt wie an der Dysenterieleiche, und bei diesen Fällen konstatierten wir auch manchmal leichte diphtherische Entzündung am unteren Teile des Ileums.

Die Befunde an der Darmwand ergeben also, dass die durch unseren Erreger bedingten Veränderungen an der Darmmucosa zwar denjengen, welche durch die Dysenteriebazillen entstehen, ähnlich, aber graduell leichter sind. An anderen Eingeweiden sind keine besondere Veränderungen ausser parenchymatöser Degeneration, Hyperaemie etc. wahrzunehmen. Zuweilen befinden sich runde Geschwüre am Duodenum und Erosionen oder kleine Geschwüre an der Magenschleimhaut.

4. Benennung und Einteilung meiner Bazillenarten.

Wie oben erwähnt, steht meine Bazillenart der echten Dysenteriebazillenart nahe in ihren bakteriologischen Eigenschaften sowohl, als auch bezüglich ihrer pathogenen Wirkungen auf den Menschen, d. h. in den klinischen Symptomen und histologischen Veränderungen der Darmwand, nur dass die durch die erstere verursachten histologischen Veränderungen des Darmes graduell weit leichter sind, als die durch die letzteren hervorgerufenen. Dennoch können die beiden Bazillenarten, Dysenterie- und meine Bazillen, nicht als "dieselben Arten" angesehen werden, wie es oben wiederholt erörtert ist. Deshalb will ich meine Bazillen "Bacillus paradysenteriae"— und die durch diese Bazillenarten verursachte Krankheit "Paradysenterie" nennen. Es ist theoretisch rationell und praktisch notwendig die Dysenterie und Paradysenterie, wenn sie auch Aehnlichkeit mit einander im klinischen und anatomischen Befunde aufweisen, als zwei selbständige Krankheiten nach der Verschiedenheit der Erreger zu betrachten, wie bei Abdominaltyphus und Paratyphus.

In den fremden, insbesondere englischen, amerikanischen u. a. Büchern werden die sogenannten Aciddysenteriebazillenarten als Paradysenteriebazillen bezeichnet. Aber es ist ratsam, alle Arten der Dysenteriebazillen als einer Gruppe angehörend anzusehen

und in verschiedene Typen einzuteilen, da sie im grossen und ganzen gemeinsame Eigenschaften besitzen und ihre biologischen Eigenschaften stufenweise in einander übergehen (siehe die Tabelle am Ende dieser Schrift). Somit ist es unnötig und irrationell, die Dysenteriebazillenarten, ausser den Shiga-Kruse-Bazillen, als Paradysenteriebazillen zu benennen. Derartige Ansichten sind schon von denjenigen Autoren, die sich besonders an der Erforschung der Dysenteriebazillen beteiligen, wie Shiga in Japan, Lentz in Deutschland, Hiss in America etc., geäussert worden. Auf Grund meiner eigenen Untersuchungen über die Dysenteriebazillen stimme auch ich dieser Ansicht bei.

5. Vergleich der Paradysenterie mit der echten Dysenterie.

Wenn wir die Häufigkeit der Fälle in 4 Jahren (1916—1919), an welchen die echte Dysenteriebazillen oder meine Paradysenteriebazillen bei den Patienten mit Ruhr oder ruhrartigen Symptomen von mir nachgewiesen wurden, vergleichen, so finden wir, dass die Patienten, aus denen die Dysenteriebazillen isoliert wurden, 195 Fälle und die, welche meine Bazillen lieferten, 65 Fälle zählen, so dass die beiden sich zu einander wie 3 : 1 verhalten. Aber, wie schon oben bemerkt, zeigen die durch die Paradysenteriebazillen Erkrankten im allgemeinen leichtere Symptome, so dass sie in geringerer Zahl in unsere Behandlung kommen mussten, als die durch die echten Dysenteriebazillen Befallenen. Daraus geht hervor, dass tatsächlich das Verhältnis der Häufigkeit der echten Dysenterie und der Paradysenterie 3 : 1 zu Gunsten der letzteren verschoben werden muss, d. h. die Paradysenterie tatsächlich häufiger vorkommt. Aber selbst, wenn man das Verhältnis gelten lässt, ist zu beachten, dass ein nicht geringer Teil, d. h. 1/3 der Kranken mit Ruhr oder ruhrartigen Symptomen durch eine nicht zu den bisher allgemein erkannten Dysenteriebazillen gehörende Bazillenart verursacht wird.

In den Fällen, in welchen die durch meine Bazillen hervorgerufene Erkrankung foudroyanten Verlauf nahm, waren die erkrankten Kinder fast alle 2 bis 6 (vollendete) Jahre alt, was auch bei den Ruhrkranken, deren Symptome denselben foudroyanten Verlauf nehmen, der Fall ist. Ganz dieselben foudroyanten

Symptome können nach orthopaedischer Operation von Kindern, welche angeborene körperliche Missbildung, d. h. Pes equino-varus oder angeborene Gelenkluxation etc. besitzen, auftreten. Ebenso haben wir nicht selten ganz dieselben Symptome bei Patienten vom ebenerwähnten Alter, welche ausser denselben klinisch, anatomisch und bakteriologisch keine Beziehung zu den Dysenterie-, Paradysenterie- oder sonstigen Bakterien haben, beobachtet. Deswegen sind meines Erachtens derartige foudroyanten Symptome bei Dysenterie oder Paradysenterie etc. auf die abnorme Constitution der befallenen Kinder zurückzuführen und nicht auf die unmittelbare Vergiftungswirkung des Bakterientoxins.

Zweiter Abschnitt. Ueber die Paratyphus X-Bazillen.

Wie oben erwähnt, waren die Bakterienstämme, welche von mir aus den Patienten mit Ruhr oder ruhrartigen Symptomen isoliert wurden, zwar meistens Dysenteriebazillen oder meine Paradysenteriebazillen. Aber es wurden in einigen Fällen echte Paratyphus B-Bazillen und die von mir benannten Paratyphus X-Bazillen nachgewiesen. Dass die Paratyphusbazillenart aus Kranken mit dysenterieähnlichen Symptomen isoliert werden können, ist auch von anderen Autoren bereits dargelegt worden. Die allgemeinen Eigenschaften meiner Paratyphus X-Bazillen seien kurz im folgenden geschildert:

1. Bakteriologische Untersuchungen.

Vorkommen: Die vorliegende Bazillenart kann aus den schleimigen Stühlen im anfänglichen Stadium der Erkrankung in reichlicher Anzahl kultiviert werden, wenn der Patient von diesen Bazillen erkrankt ist.

Form der Kolonien: Die Kolonien auf Agarnährboden sind regelmässig rund und ähnlich denen der Dysenterie- oder Paratyphusbazillen.

Form der Bazillen: Die Bazillen sind so gross wie Colibazillen, zeigen zuweilen fadenartige Bazillenverbindungen, färbbar mit verschiedenen Anilinfarbstoffen, nicht nach Gram;

ob sie mit Geisseln versehen sind, ist schwer festzustellen.

Bewegung: Die einzelnen Bazillen zeigen meistens lebhafte Molekularbewegung; keine von ihnen bewegt sich so stark, dass sie quer durch das Gesichtsfeld läuft, aber einige scheinen ab und zu schwache Eigenbewegung zu zeigen.

Biologische Eigenschaften:

Indolbildung: Die Bazillen bilden, selbst wenn sie längere Zeit in 1-2% iger Pepton-Witte-Lösung gezüchtet werden, kein Indol.

Milch: Auch bei lange fortgesetzter Züchtung bringen die Bazillen die Milch weder zur Gerinnung, noch zur Aufhellung.

Lackmusmolke: Sie färbt sich nach eintägiger Kultur der Bazillen dauernd violett oder zuweilen anfangs mässig rot und nachher violett.

Pepton-Witte-Lösung: Auch bei lange fortgesetzter Züchtung der Bazillen kommt es zu keiner Membranbildung, die Lösung wird mässig getrübt.

Gelatinstichkultur: Gute Entwickelung entlang der Stichlinie, keine Verflüssigung.

Neutralrottraubenzuckeragarstich: Gasbildung und Fluoreszenz vorhanden, aber schwach.

Verhalten der Kohlehydratzersetzung: Bei der Untersuchung mit 1-2% iger Pepton-Witte-Lösung, welcher Mannit, Dextrose, Saccharose, Maltose, Dextrin oder Laktose in dem Verhältnis von 1,3% zugesetzt ist, findet man, dass sich Mannit und Dextrose zu Säuren und Gasen zersetzen, während die übrigen Zuckerarten keine Zersetzung erleiden. In diesen Eigenschaften sind die vorliegenden Bazillen verschieden von den Paratyphus A und B-Bazillen, wie die Dysenteriebazillen II Typus (Y) von den Dysenteriebazillen IV Typus (Flexner).

Unterscheidung der vorliegenden Bazillen von anderen Arten:

Nach den oben beschriebenen Eigenschaften können die vorliegenden Bazillen offenbar von allen bisher mitgeteilten Arten der pathogenen Bakterien unterschieden werden.

Reaktion der Bazillen gegen Immunserum: Die vorliegenden Bazillen zeigen eine Agglutinationsreaction gegen das Serum der Kranken, aus denen sie isoliert wurden, wie gegen das Kaninchen-Immunserum. In 160-320 facher Verdünnung

findet die Agglutination der Bazillen deutlich statt. Der Extrakt aus den Bazillen bewirkt Komplementablenkung gegen das Serum der Kranken und gegen Kaninchen-Immunserum. Das Serum der Patienten, aus denen meine Bazillen isoliert wurden, ebenso wie das Kaninchenimmunserum für diese Bazillen agglutiniert nicht die anderen Bazillenarten. Ferner zeigen meine Bazillen keine Agglutinationsreaktion gegen das Immunserum für andere Bazillenarten.

Im Jahre 1918 isolierte ich zum ersten Male die vorliegenden Bazillen, dann in 1919 wieder einen anderen, dieselben Eigenschaften besitzenden Stamm. Diese beiden Bazillenstämme zeigen gegen einander Agglutination und Komplementablenkung.

2. Klinische Beobachtung der durch meine X-Bazillen infizierten Patienten.

Der von mir im 1918 isolierte Bazillenstamm wurde in den Faeces eines Patienten, welcher schleimige und mit einer geringen Menge Blut gemischte Faeces, d. h. solche von dysenterischer Stuhlbeschaffenheit entleerte, nachgewiesen. Dieser Patient aber zeigte auch typhoide allgemeine Symptome, d. h. das Fieber dauerte fast kontinuirlich über 2 Wochen lang an und täglich 2–3 mal wurden schleimige Stühle entleert. Der Patient war ein 2 jähriges weibliches Kind und starb etwa 2 Wochen nach der Erkrankung.

Bei den Fällen, bei denen ich 1919 dieselben Bazillen isolierte, handelte es sich um zwei Geschwister, ein weibliches älteres und ein männliches jüngeres, welche beide zugleich von dem Leiden befallen wurden. Sie zeigten Allgemein- und Darmsymptome, welche schwer von denselben der leichten Ruhr zu unterscheiden waren, d. h. am ersten Tage betrug die Körpertemperatur etwa 38°C und wurden schleimige, mit Blut und eitriger Masse beigemengte Faeces entleert, aber an den folgenden Tagen verminderten sich die Stuhlgänge auf 1–2 mal täglich, die Temperatur fiel ab und nach 1 Woche stellte sich Verstopfung ein.

Es wurde also von mir die vorliegende Bazillenart nur aus 3 Patienten isoliert, und zwar bei einem Kranken mit sogenannten typhoiden Symptomen und bei 2 anderen Kranken, welche der

leichten Dysenterie ähnliche Symptome zeigten. Diese Tatsache ist sehr eigentümlich.

3. Benennung und Einteilung der vorliegenden Bazillen.

Meine Bazillen wurden aus den Patienten mit ruhrartigen Symptomen isoliert, aber auch aus solchen, welche typhoide Erscheinungen aufwiesen. Sie ist in ihrer Eigenschaft, Mannit und Dextrose zu Säuren und Gasen zu zersetzen, der Paratyphusbazillengruppe analog. Dass die letztere aus den dysenterieartige Symptome zeigenden Kranken isoliert werden kann, ist schon aus der Literatur bekannt.

Aus den oben erwähnten Resultaten meiner eigenen bakteriologischen Untersuchungen scheint es mir berechtigt, die vorliegenden Bazillen als der Paratyphusbazillengruppe angehörend zu betrachten, aber in Rücksicht darauf, dass sie doch in einigen Punkten von den bisher bekannten Paratyphus A- und B-bazillen verschieden sind, schlage ich vor, sie als „Paratyphus X-bazillen" zu bezeichnen.

Zusammenfassung.

Die bei Kindern auftretenden Ruhr- oder ruhrartigen Symptome werden durch verschiedene Bakterienarten erzeugt. Von diesen Kranken können zwar am meisten die Dysenteriebazillenarten isoliert werden, aber nicht selten lassen sich andere Bazillenarten als Krankheitserreger nachweisen. Nach meinen Untersuchungen glaube ich, dass wenigstens 1/3 der Erkrankungen durch Bakterien, welche nicht zur echten Dysenteriebazillenart gehören, verursacht wird. Diese sind in den meisten Fällen die zuerst von mirisolierten und benannten Paradysenteriebazillenarten.

Die Paradysenteriebazillen sind Stäbchen, die keine Eigenbewegung haben und durch Zersetzung des Traubenzuckers zwar Säuren, aber keine Gase bilden. Die Milch beginnt ungefähr 2–3 Wochen nach der Züchtung von einem Teile des Reagenzröhrchenbodens aus zu gerinnen; die Gerinnung wird einige Tage darnach vollendet; bei den umgezüchteten veralteten Stämmen wird die Milch noch früher zur Gerinnung gebracht. Unsere

Paradysenteriebazillen bilden ausser regelmässig runden Kolonien unregelmässig gestaltete, was charakteristisch für sie ist. Nach dem Verhalten der Zersetzung von Kohlehydraten können sie in 2 Typen A und B eingeteilt werden. Sie sind infektiös, pathogen und erzeugen leichte diphtherische Entzündung an der Darmwand des Menschen.

Ausser den eben erwähnten Bakterienarten können die Dysenteriesymptome selten auch durch Paratyphusbazillen oder diesen ähnliche Bazillen hervorgerufen werden. Eine von mir entdeckte Bazillenart, welche der Paratyphusbazillengruppe sehr nahe steht besteht aus Stäbchen, welche sehr schwache Eigenbewegung zu besitzen scheinen. Sie zersetzt zwar Mannit und Dextrose zu Säuren und Gasen, aber nicht Saccharose, Maltose, Dextrose und Laktose. Sie kann den Menschen befallen und typhöse oder leichte ruhrartige Symptome erzeugen. Diese Bazillenart wird von mir als „Paratyphus-X-Bazillen" benannt.

Literatur:

1. Koh Mita, „Saikingakuzashi" No. 258;
2. Koh Mita, „Jikazashi" No. 209;
3. Koh Mita, „Nishinigaku," Okt. 1920;
4. Koh Mita, „Fukuoka-ikadaigaku-zashi," Dec. 1920 & Apr. 1921, etc.

Andere diesbezügl. Berichte seitens anderer Autoren sind in der oben angegebenen Literatur bezeichnet.

Uebersichtstabelle über die allgemeinen Eigenschaften der echten Dysenterie-, Paradysenterie (nach Mita)-, und Paratyphusbazillenarten nach eigenen Beobachtungen.

Notiz: — = negativ, unverändert oder alkalisch + = positiv, sauer und Gas ⊥ = sauer, aber kein Gas ⋕ = schwach sauer ↓ = später

Gruppe	Typus	Beweg. ●	Gelatin-verflüss.	Indol-bildung	Lackmu-molke	Milch-koagul.	Fermentation von den Kohledydratarten						Bemerkung
							Mannit	Dextrose	Sacch.	Maltose	Dextrin	Laktose	
Echte Dysenteriebazillengruppe	I Typus	molekul.	—	—	⊥ ↓ ⋕ oder ⋕ ↓ —	—	—	⊥	—	—	—	—	Shiga-Typus
	II „	do	—	+	do	—	⊥	⊥	—	— ↓ ⊥ (— ↓ ⊥)	—	—	Y-Typus
	III „	do	—	+	do	—	⊥	⊥	— ↓ ⊥	— ↓ ⊥ (— ↓ ⊥)	—	—	Strong-Typus
	IV „	do	—	+	do	—	⊥	⊥	— ↓ ⊥ oder — ↓ —	⊥	⊥	—	Flexner-Typus
	V „	do	—	+	do	—	—	⊥	— ↓ — — ↓ ⊥	⊥	⊥	—	
Paradysenterie-bazillengruppe nach Mita	A Typus	do	—	—	⊥ ↓ ⋕ ↓ ⊥ oder ⋕ ↓ — ↓ ⊥	— ↓ +	⊥	⊥	— ↓ ⊥	⊥	⊥	— ↓ ⊥	wie IV Typus } der Dysenteriebazillenarten im Beginn.
	B „	do	—	—	do	do	⊥	⊥	— ↓ ⊥	— ↓ ⊥	— ↓ ⊥	— ↓ ⊥	wie II Typus } der Dysenteriebazillenarten im Beginn.
Paratyphus-bazillengruppe	X Typus	eigen.?	—	—	⊥ ↓ ⋕ oder ⋕	—	+	+	—	—	—	—	wie II Typus } der Dysenteriebazillen, ausser der Gasbildung.
	A Typus	eigen.	—	—	do	—	+	+	—	+	⊥	—	wie IV Typus } der Dysenteriebazillen, ausser der Gasbildung.
	B „	eigen.	—	—	⋕ ↓ —	— (später Aufhellung)	+	+	—	+	+	—	wie IV Typus } der Dysenteriebazillen, ausser der Gasbildung.

Aus dem Pharmakolog. Institut der Kaiserl. *Kyushu*-Universität
zu *Fukuoka, Japan.*
(Director: Prof. Dr. Tomotarō Ishizaka.)

Analytische Studien über die Grundeigenschaften des Herzmuskels mit besonderer Berücksichtigung des Herztetanus.

(Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie des Herzens.)

von

Dr. med. **Takashi Sasaki,**

Assistent am Institut.

(Hierzu 8 Tabellen u. 28 Abbildungen im Texte.)

(*Eingegangen am 10. Jan. 1921.*)

Inhaltsübersicht.

Vorbemerkungen.
I. Über die Methode der Untersuchung am isolierten Herzmuskel.
1.) Bisherige Methoden für Versuche an der Herzspitze.
2.) Idee und Einrichtungen meiner verbesserten Methode.
3.) Durchführung der Versuche.
II. Über die Einzelkontraktion und die refraktäre Periode.
1.) Zuckungskurve des isolierten Herzmuskels und die auf sie wirkenden Einflüsse.
a) Einfluss der Temperatur.
b) Einfluss der Reizstärke.
2.) Über den Begriff der refraktären Periode und die Verkürzung der letzteren durch Verstärkung des Reizes.
III. Über die Tetanisierbarkeit und den Tetanus des Herzmuskels unter normalen und gewöhnlichen Umständen.
1.) Reizung des Herzmuskels mittels verschiedenstarker, aber gleichfrequenter

Induktionsschläge.

a) Reizung der ausgeschnittenen Herzspitze.

b) Reizung des Kammermuskels in situ und Vergleich mit der Reizung der isolierten Herzspitze.

2.) Erscheinungen des Überganges von den rhythmischen Kontraktionen in den Tetanus, — Form des Herztetanus unter normalen Umständen.

3.) Einfluss des zeitlichen Ablaufs, der Ermüdung und Absterbung auf die Tetanisierbarkeit; — Verwendbarkeit meiner Methode.

4.) Einfluss der Temperatur auf die Tetanisierbarkeit.

IV. Über die Beeinflussung der Tetanisierbarkeit, Kontraktilität und Erregbarkeit des Herzmuskels durch verschiedene pharmakologische Agentien.

1.) Einfluss der spezifischen Herznervengifte, des Muskarins und Atropins.

a) Muskarin.

b) Atropin.

2.) Einfluss der Herztonica.

a) Kampfer.

b) Helleborein.

c) Adrenalin.

3.) Einfluss der Substanzen, die hauptsächlich die Erregbarkeit des Herzmuskels herabsetzen.

a) Apomorphin.

b) Cocain.

4.) Einfluss der Narcotica.

a) Chloralhydrat.

b) Chloroform, Aether und Alkohol.

c) Kohlensäure.

5.) Einfluss der Substanzen, die hauptsächlich die Kontraktilität beeinträchtigen.

a) Formaldehyd und Acetaldehyd.

b) Chininhydrochlorid.

V. Uber die Beziehungen zwischen den wichtigsten Beobachtungsergebnissen, — Theorie des Herztetanus.

1.) Refraktäre Periode und Verschmelzung der rhythmischen Kontraktionen in den Tetanus.

2.) Superposition des echten Tetanus und Bowditch'sche Treppe.

3.) Höhe der tetanischen Kontraktion und „Alles- oder Nichts-Gesetz", — Deutung der sog. maximalen Kontraktion des Herzmuskels.

4.) Sitz der Muskarin- und Atropinwirkung, — Vagoselemente in der Herzspitze.

5.) Beziehungen zwischen den Wirkungen des Muskarins und des Kampfers einerseits, und des Atropins und des Chloralhydrats andererseits.

6.) Selbständigkeit der Rhythmizität und der Kontraktilität.

7.) Ursache der refraktären Periode und der anderen charakteristischen Merkmale des Herzmuskels, — „Besondere Vorrichtungen" im Herzmuskel.

8.) Wesen der „besonderen Vorrichtungen" im Herzmuskel und Vergleich mit den automatischen Nervenzentren des Herzens.

9.) Begriff der Tetanisierbarkeit des Herzmuskels und Einfluss vonseiten der allgemeinen Erregbarkeit.

Anhang: — Über das Herzflimmern.

Zusammenfassung.

Vorbemerkungen.

Der Herzmuskel (von Wirbeltieren) zeigt, gegenüber dem Skelettmuskel, in seinen physiologischen Eigenschaften wesentliche Unterschiede. Unter den eigentümlichen Merkmalen des Herzmuskels sind die Erscheinungen bei der Reizung die charakteristischen. Als die merkwürdigsten Eigentümlichkeiten lassen sich hier folgende zwei Grundeigenschaften hervorheben:

1.) Der Herzmuskel reagiert auf einen bestimmten Reiz entweder überhaupt nicht, wenn nämlich die Grösse des Reizes unter der Schwelle der Wirksamkeit liegt, — oder falls der Reiz überhaupt wirksam ist, sogleich mit einer maximalen Zuckung: „Alles- oder Nichts-Gesetz" (Ranvier); der minimale Reiz hat bereits maximale Wirkung: „Gesetz der maximalen Kontraktion" (Bowditch, Kronecker). — Durch Verstärkung des Reizes kann man also eine Zunahme der Zuckungshöhe nicht erzielen.

2.) Auf jede Zusammenziehung des Herzmuskels folgt eine Periode, in welcher die Empfänglichkeit für weitere Reize aufgehoben, bezw. herabgesetzt ist (Marey's „Refraktäre Periode"). — Durch diese refraktäre Periode werden ein Dauerreiz in einen periodischen, und tetanisierende Reize in weit weniger frequente rhythmische Reize, als die Zahl der Induktionsschläge beträgt, verwandelt, sodass also anstelle der Dauer- besw. tetanischen, eine Reihe von rhythmischen Kontraktionen ausgelöst wird, da jede Kontraktion erst abgelaufen sein muss, ehe der Herzmuskel von neuem für einen Reiz reagierbar wird.

Aus diesen Gründen entnehmen wir jedem Lehrbuch der Physiologie, dass an dem Herzmuskel unter normalen Verhältnissen keine Verschmelzung und Superposition von Einzelkontraktionen entstehen kann, also der Herzmuskel nicht in einen wirklichen Tetanus, oder überhaupt in eine tetanische Kontraktion, versetzbar ist. Es sind aber von verschiedenen Seiten Versuche mitgeteilt worden, welche unter besonderen Umständen das Vorkommen eines echten Tetanus des Herzmuskels zu beweisen scheinen. Es beobachteten Schelske (1860)[1], Cyon (1866)[2]

1), 2), 3), 4), 5), 8), 9), 10), 11) a. a. O. Siehe die einzelnen Kapitel. Vgl. auch

und Aristow (1879)[3] einen vollkommenen Tetanus des Ventrikels am im Wärmestillstand ruhenden Herzen (Wärmetetanus). Roy (1879)[4] und Bornstein (1906)[5] beobachteten einen Alkoholtetanus. Ringer (1883)[6] sah einen echten Tetanus am mit Calciumsalz vergifteten Froschherzen (Calciumtetanus), Ringer und Sainsbury (1883)[7] auch bei Verstärkung des Gehalts an Natriumsalzen der Durchströmungsflüssigkeit für das Herz. Rouget (1894)[8] und Frank (1899)[9] konnten bei gleichzeitiger Vagusreizung einen echten Herztetanus erzielen. Walther (1899)[10] fand bei gleichzeitiger Reizung der Scheidewandnerven des Froschherzens und auch am mit Muskarin vergifteten Froschherzen einen echten Tetanus (Muskarintetanus). Rohde (1906)[11] fand, dass durch Chloralhydrat der Herzmuskel in einen echten Tetanus versetzbar gemacht wird (Chloraltetanus). Langendorff (1895)[12] beobachtete einen echten Tetanus am stark abgekühlten Katzenherzen, Danilewsky (1905)[13] bei elektrischer Reizung des Warmblüterherzens. Die Höhe der angegebenen tetanischen Kontraktionen aber überschritt die normalen rhythmischen Kontraktionen nicht, sie stand den letzteren meist weit nach. Es scheint daher allgemein die Ansicht zu herrschen, dass nur ein solches Herz tetanisierbar ist, dessen Kontraktionen gegen den normalen Zustand herabgesetzt sind.

Nun fand ich, dass Chloroform ferner auch andere Narcotica, sowie Kohlensäure u. a. den Herzmuskel, gerade wie bei Rohde's Chloralhydratvergiftung, zu echtem Tetanus fähig machen. Das veranlasste mich, eingehende systematische Studien über die eigentümlichen Merkmale des Herzmuskels zu machen. Zuerst verbesserte ich die Methode der Untersuchung an der

---

Walther's Abhandlung (a. a. O.), S. 600—602. Über den Tetanus bei Chloralhydrat-, Alkohol-, Kochsalz- und Calciumvergiftung am Froschherzen, siehe auch Bornstein's Abhandlung (a. a. O.), I. Mitteilung, S. 343.

6) Ringer, A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. Journal of Physiology. 1882—83, Vol. 4, p. 29.

7) Ringer und Sainsbury, On the influence of certain drugs on the period of diminished excitability. The same journal. Vol. 4, p. 350.

12) Langendorff, Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. Archiv f. d. ges. Physiol. 1896, Bd. 61, S. 361.

13) Danilewsky, Über die tetanische Kontraktion des Herzens des Warmblüters bei elektrischer Reizung. Archiv f. d ges. Physiol. 1905, Bd. 109, S. 596.

ausgeschnittenen Herzspitze, da das bisherige Verfahren für meine genaueren Untersuchungen nicht geeignet war. Bevor ich mich dann mit dem Herztetanus selbst beschäftigte, stellte ich besonders eingehende Studien über die Zuckungskurve, die refraktäre Periode und die auf sie wirkenden Einflüsse an Einzelkontraktionen des isolierten Herzmuskels an. Dann erst prüfte ich die Tetanisierbarkeit und beobachtete die Erscheinungen der Tetanusbildung des Herzmuskels, und fand, abweichend von jener Grundregel, dass der Herzmuskel unter normalen Umständen durch genügend starke Reize tetanisierbar ist, ja sogar zuweilen (auch in gewissem Stadium der Vergiftung mit tetanusbefördenden Substanzen) in einen echten Tetanus versetzt werden kann, welcher aus Verschmelzung und Superposition der Kontraktionen entsteht und dessen Verkürzungsgrad die normalen rhythmischen Kontraktionen weit überschreitet. Die Forschung wurde noch auf zahlreiche andere Substanzen verschiedener Art, von denen viele zu den sog. „Herzgiften" gehören, ausgedehnt, um ihren Einfluss auf die charakteristischen Merkmale und daneben auf die Erregbarkeit und Kontraktilität des Herzmuskels und ferner die gegenseitigen Beziehungen der Wirkungsweise dieser Substanzen kennen zu lernen. Es wurde dabei gefunden, dass spezifische Gifte in spezifischer Weise den Herzmuskel beeinflussen. Es wurden auch Beobachtungen über das Wesen und die Bedingungen der Tetanusbildung des Herzmuskels gemacht. Die so erhaltenen Resultate scheinen für die Physiologie und Pharmakologie des Herzmuskels von nicht geringer Bedeutung zu sein, da sie uns, wie ich glaube, der Lösung der Tetanusfrage, sowie auch ganz allgemein der Frage der Grundeigenschaften des Herzmuskels näher gebracht haben.

I. Über die Methode der Untersuchung am isolierten Herzmuskel.

Meine Versuche wurden in allen Fällen, abgesehen von wenigen, in welchen das Verhalten des Kammermuskels gegen äussere Reize unter den normalen Bedingungen in situ in Betracht kam, an der herausgeschnittenen Herzspitze der Rana esculenta angestellt.

1.) Bisherige Methoden für Versuche an der Herzspitze.

Für den Versuch an der Herzspitze gibt es zweierlei Methoden. Man führt ihn einfach und gewöhnlich folgendermassen aus:

1.) Methode an der abgeklemmten Herzspitze in situ: — Zur Durchführung dieser Methode klemmt man vermittels einer Klemme (z. B. der Herzklemme nach Bernstein) die Kammerwand quer in der Mitte ab, sodass das betreffende Muskelgewebe gequetscht und dadurch die peripher liegende Herzspitze von den übrigen Herzteilen funktionär vollkommen abgetrennt wird, ohne dass Kontinuitätstrennung dabei stattfindet. Die Herzspitze wird nach der Engelmann'schen Methode suspendiert und mittels Induktionsschläge gereizt.

2.) Methode am ausgeschnittenen Herzspitzenpräparate: — Die Herzspitze wird mittels einer scharfen Scheere abgetragen und zwischen einem Tische und einer Pelotte, welch letztere mit einem die Bewegung registrierenden Hebel versehen ist, festgelegt. Tisch und Pelotte funktionieren gleichzeitig, wenn metallisch, als Elektroden. Man kann die Herzspitze aber auch zwischen einem Korktische und den der Länge des Schreibhebels nach verschiebbaren Reizelektroden einstellen.

Die zu prüfenden Substanzen werden subkutan oder intravenös injiziert, oder auch direkt auf das Gewebe geträufelt.

Diese Methoden haben indessen folgende Nachteile für das genaue Studium der Kontraktionszustände:

1.) Man kann die auf den Herzmuskel einwirkende, wirkliche Konzentration des subkutan oder intravenös injizierten Giftes nicht genau fixieren.

2.) Das direkt auf das Gewebe aufgeträufelte Gift kann nicht gleichmässig und ausreichend auf dies wirken, weil der Kammerteil des Froschherzens bekanntlich nicht ein einfacher Sack ist, sondern komplizierte kavernöse Struktur zeigt.[1].

3.) Es ist schwierig, die Agentien in beliebigen Konzentrationen auf das Gewebe einwirken zu lassen, oder den Einfluss verschiedener Temperaturen zu prüfen.

4.) Bei der Beurteilung der Wirkungsweise des Giftes ist eine Prüfung der Folgezustände der Einwirkung, nach der Entfernung des Giftes, nicht möglich.

5.) Das Gewebe kann bei länge währenden Experimenten nicht ernährt werden und muss dadurch naturgemäss leiden, ganz abgesehen davon ist es auch sonst noch manchen Schädigungen ausgesetzt.

---

1) Vgl. Gomperz, Über Herz und Blutkreislauf bei nackten Amphibien. Du Bois-Reymond's Archiv. 1884, S. 246. auch Ecker-Windersheim, Anatomie des Frosches. 1896, 2. Abteilung, S. 253.

6.) In der zweiten Methode wird das Präparat (zwischen dem Tische und der Pelotte oder Elektroden) natürlich mehr oder weniger zusammengedrückt, und es können daher kleine Schwankungen der Dickendimension durch feine Zuckungen nicht ganz getreu auf den Schreibhebel übertragen werden.

2.) Idee und Einrichtungen meiner verbesserten Methode.

Aus den angeführten Gründen eigneten sich die genannten bisherigen Methoden nicht für die Durchführung meiner Versuche. Um alle die erwähnten Nachteile möglichst zu vermeiden, versenkte ich die herausgeschnittene Herzspitze in Ringer'sche Nährflüssigkeit. Sollen Temperatureinflüsse beobachtet werden, so wird diese entsprechend abgekühlt oder erwärmt, und bei der Prüfung der Wirkung von Giftsubstanzen werden diese in beliebiger Konzentration zugesetzt. Anstelle des Zusammendrückens aber spannte ich das Gewebe zwischen einem auf einer Unterlage fixierten Häkchen und einer Serphine (serre-fine) ein, welch letztere zum Registrieren der Kontraktion des Herzmuskels mittels eines Seidenfadens mit dem Engelmann'schen Suspensionshebel in Verbindung steht. Um das Gewebe zu ernähren und zugleich auch von den Abfallstoffen zu befreien, oder um das zugesetzte Gift zu gleichmässiger und voller Wirkung zu bringen und nachher zu entfernen, wurde der Innenraum der Herzspitze mit entweder einfacher oder vergifteter Ringerlösung ausgespült. — Weiter benutzte ich die folgenden Einrichtungen:

Ein Trichter mit einer Capazität von ca. 7 ccm bildet die Unterlage des Häkchens und dient zugleich als Gefäss für die Nährflüssigkeit, darin die Herzspitze versenkt werden soll. Der Röhrenteil des Trichters wird an der Ein- und Ausflussmündung mit je einem, von einem Draht (anstelle des Drahtes kann man sehr gut auch eine Stecknadel anwenden) durchbohrten Gummipfropf verstopft. Das im Trichter befindliche, vorher zugespitzte Drahtende wird hakenförmig umgebogen, und dann in den Trichter eine kleine Menge geschmolzenen Siegellacks eingegossen, so dass der Boden des Trichters dadurch sicher verschlossen wird und das Häkchen um etwa 3 mm über den Boden hervorragt. Das andere Ende des Drahtes und die Serphine werden je mittels

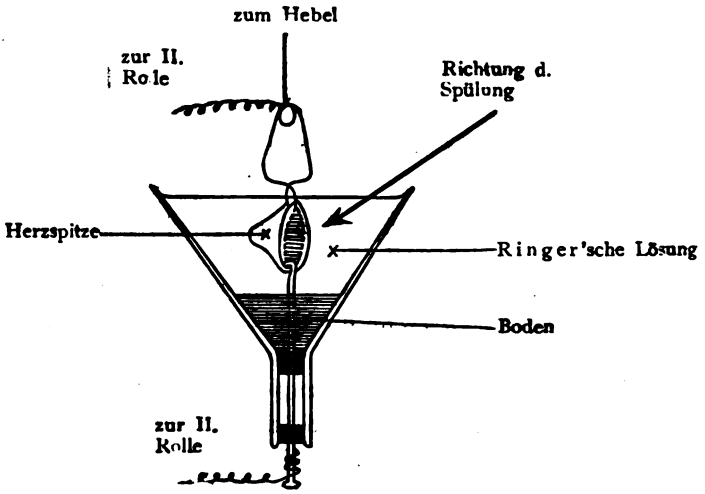


Fig. 1. Schematische Darstellung meiner Versuchsmethode an der isolierten Herzspitze.

eines feinen Drahtes mit der sekundären Rolle eines Schlitteninduktoriums verbunden (Fig. 1).

Als Reizapparat wurde das von Ludwig modifizierte Vertikal-Induktorium nach Du Bois-Reymond[1] mit 10000 Windungen der sekundären Spule, welches ausser einer Millimeterteilung noch eine Teilung in Stromeinheiten trägt, angewendet. In meinen Versuchen wird die Reizstärke in Stromeinheiten angegeben, deshalb gebe ich hier, der Bequemlichkeit halber, die Beziehungen zwischen beiden Graduierungen in Tabellenform wieder:

Tabelle I.

S. E.	R. A.	S. E.	R. A.	S. E.	R. A.
1	400 mm	90	129 mm	550	63 mm
5	255 „	100	127 „	600	58 „
10	208 „	150	118 „	650	51 „
20	170 „	200	110 „	700	45 „
30	158 „	250	102 „	750	39 „
40	148 „	300	96 „	800	32 „
50	143 „	350	89 „	850	27 „
60	139 „	400	82 „	900	20 „
70	136 „	450	76 „	950	11 „
80	133 „	500	70 „	1000	0 „

S. E. = Stromeinheit; R. A. = Rollenabstand.

1) Hergestellt von der Firma Petzold in Leipzig.

Als Element wurde Yai's Trockenbatterie Nr. 3 (1,3 Volt, 18 Ampère) benützt. Der wirkliche Nutzeffekt des durch den primären Kreislauf gehenden Stromes betrug 0,3 Volt und 140 Milliampère, da in den Kreislauf ein Markiermagnet von ziemlich grossem Widerstand eingeschaltet war.

Dogiel und Archangelsky[1]) tetanisierten die ausgeschnittene Herzspitze, indem sie die sekundäre Rolle verschoben, in der Absicht dabei „Induktionsschläge von gleicher Schlagfolge, aber verschiedener Stärke" anzuwenden. Von Bornstein[2]) ist diese Versuchsmethode abgelehnt worden, wahrscheinlich weil die Stärke des durch den primären Kreislauf gehenden Stromes beim Annähern der sekundären Rolle von den induzierten Strömen beeinflusst wird, und das eine Änderung der Schwingungszahl des Wagner'schen Hammers zur Folge haben kann. Dies scheint aber nicht immer der Fall zu sein, und es soll hier betont werden, dass solche Änderung der Schlagfolge in meinem Falle nicht statthatte, wie das hier angeführte Prüfungsbeispiel zeigen möge:

Tabelle II.

R. A.	Schw. Z.	R. A.	Schw. Z.	R. A.	Schw. Z.
40 cm	36	25 cm	36	10 cm	36
35 „	36	20 „	36	5 „	36
30 „	36	15 „	36	0 „	36

So konnte ich in meinen Versuchen verschiedenstarke, aber gleichfrequente (35 — 37 in der Sekunde) Induktionsschläge anwenden. Selbst wenn eine grössere oder geringere Änderung der Schlagzahl auftreten würde, so würde das doch für den Charakter der Reize, als tetanisierende Reize, in meinen Versuchen keine besondere Bedeutung haben.

Als Registrierapparat wurde ein feineinstellbarer, universaler Engelmann'scher Suspensionshebel aus Aluminium mit

1) Dogiel und Archangelsky, Der bewegungshemmende und der motorische Nervenapparat des Herzens. Archiv f. ges. Physiol. 1906, Bd. 113, S. 92.

2) Bornstein, Die Grundeigenschaften des Herzmuskels und ihre Beeinflussung durch verschiedene Agentien. Zweite Abhandlung: Das Bowditch'sche „Alles- oder Nichts-"Gesetz. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1906. Physiol. Abteil. Supplement-Band, S. 377.

langer, ganz elastischer Schreibspitze aus Zelluloid gebraucht. Der Hebel wog im ganzen 3,4 g und gab in meiner Versuchsanordnung dem kontrahierenden Herzmuskel eine Belastung von 1,2 g. Die Bewegungen wurden in 13,8 facher Vergrösserung registriert. Auf die Einstellung wurde immer viel Mühe verwendet und gut darauf Acht gegeben, dass die Hebelspitze die berusste Schreibfläche nur leise berührt, u. s. w., da sonst bei der Registrierung der tetanischen Kontraktion der Hebel Widerstand finden, und ein unvollkommener Tetanus einen glatten maskieren könnte.

3.) Durchführung der Versuche.

Die ausgeschnittene Herzspitze wird an einer lateralen Ecke der Schnittfläche mit einer Serphine gefasst und mit der anderen an das weiter oben beschriebene Häkchen zweckmässig so gehängt, dass die Schnittfläche nach vorn gekehrt ist, und so die Ausspülung vereinfacht wird. In den Trichter wird dann eine geeignete Menge (in meinem Fall 4 — 5 ccm) Ringer'scher Lösung eingegossen. Das Gewebe muss in der Flüssigkeit ganz untergetaucht sein und auch die Spitze der Serphine noch um ca. 1 mm unter dem Flüssigkeitsniveau stehen.

Wird nun der primäre Kreislauf geschlossen und Wagner's Hammer in Betrieb gesetzt, so gehen die Induktionsströme durch das Gewebe, da die Serphine und das Häkchen als Elektroden funktionieren. Es wird sich nun einwenden lassen, dass die Ströme anstatt durch das Gewebe, durch das umgebende Medium geleitet werden, weil dieses Elektrolyte gelöst enthält. Tatsächlich wird ein Teil der Ströme auch dieses Medium passieren, doch strömt der Hauptteil wegen des leichteren Leitvermögens direkt durch das Gewebe, und es hat sich gezeigt, dass die Reizung des Gewebes, selbst mit schwächeren Schlägen, schon genügende Wirkung erzielt.

Um genaue Resultate zu erhalten, muss man aber darauf achten, dass der in die Flüssigkeit eintauchende Teil der Serphine während eines ganzen Versuchs-Verlaufes in derselben Tiefe eingetaucht bleibt, und zwar deswegen, weil die Intensität der das Gewebe treffenden Reize sich mit der Variation der betreffenden Partie ändert. So wurde in meinen Versuchen die Tiefe des eingetauchten Teils der Serphine von Zeit zu Zeit durch Zusatz

einer geringen Menge neuer Flüssigkeit möglichst genau korrigiert, da das Gewebe sich mit der Zeit mehr oder weniger dehnt[1]. Ich habe geprüft, welchen Einfluss die Änderung der Tiefe des in der Flüssigkeit befindlichen Teils der Serphine auf die Wirksamkeit der Reize hat und gefunden, dass die Wirksamkeit wohl bei den schwächeren, aber fast garnicht bei den stärkeren Reizen beeinflusst wird, sodass z. B. die Stärke der Extrakontraktionen und Tetanus verursachenden Reize (s. a. S. 154), unverändert bleibt. Ein Beispiel dazu:

Tabelle III.

	Serphine etwa 1 mm tief eingetaucht.	Serphine etwa 2 mm tief eingetaucht.	Abnahme der Wirksamkeit
Schwellenreiz:	90 S. E.	200 S. E.	110 S. E.
Min. rhyth. Kontr. auslösender Reiz:	200 „	270 „	70 „
Min. Extrakontrak. hervorrufender Reiz:	370 „	370 „	0
Min. Tetanusreiz:	450 „	450 „	0

Zur Erzielung von guten Resultaten ist es ferner sehr empfehlenswert, so wie es in meinen Versuchen nach jedesmaliger Tetanisierung ausgeführt wurde, das Innere des Gewebes ab und zu von der Seite der Schnittfläche her, zweckmässig mit Hilfe einer Pipette oder Spritze, mit der Nährflüssigkeit durchzuspülen.

Wenn der nicht ausgeschnittene, sondern in situ unter normalen Verhältnissen befindliche Herzmuskel in Betracht kommt, so wird die Kammer des Herzens eines Frosches, der auf einem Brette festgebunden und dessen Brusthöhle geöffnet ist, an zwei Stellen, d. h. der Spitze und dem lateralen Rande, je mit einer Serphine gefasst. Die die Spitze fassende Serphine steht mit einem Schreibhebel in Verbindung; die Kammerbasis wird durch ein an der Atrio-Ventrikularfurche gelegtes Glasstäbchen fixiert. Die beiden Serphinen dienen gleichzeitig als Elektroden.

1) Um diese Unbequemlichkeit zu vermeiden, würde man vielleicht gut tun, anstelle der Serphine ein Platinhäkchen anzuwenden, dessen Stiel in eine Glascapillarröhre so eingeschmolzen ist, dass der unmittelbar die Flüssigkeit berührende Hakenteil immer feststeht.

Was das Material für die Experimente anbetrifft, so wurde, um möglichst ganaue Resultate zu erhalten, besonderer Wert darauf gelegt, nur gut tätige Präparate aus dem kräftig arbeitenden Herzen des frisch gefangenen, kräftigen Frosches (mit Vorliebe des männlichen) zu den Versuchen zu benützen.

Die Versuche, die einige Jahre dauerten, wurden während der Jahreszeit, vom Herbst bis zum Winter, ausgeführt. Um den Einfluss von Temperaturschwankungen (s. u.) zu vermeiden, wurden die Beobachtungen unter konstanter Zimmertemperatur von 18 — 22° C. (meistens bei 20° C.) gemacht.

II. Über die Einzelkontraktion und die refraktäre Periode.

1.) Zuckungskurve des isolierten Herzmuskels und die auf sie wirkenden Einflüsse.

Lässt man einen wirksamen Reiz auf den Herzmuskel einwirken (direkte Herzreizung), so reagiert er mit einer Einzelkontraktion. Diese Kontraktion zeigt jedoch, ausser durch ihre bekannten eigentümlichen Merkmale, weiterhin durch längere Latenz, langsameren Verlauf und eigenartige Form der Zuckungskurve von der Kontraktion des Skelettmuskels starke Abweichungen. Diese Unterschiede werden durch verschiedene Einflüsse, Temperatur, Reizstärke, Ermüdung, Absterbung u. s. w., darunter in erster Linie von der Temperatur, stark beeinflusst. Es ist also schwierig, ein bestimmtes Zahlenverhältnis für den normalen Verlauf der Herzmuskelkontraktion anzugeben. Nach meinen Beobachtungsresultaten aber lässt sich etwa folgendes feststellen (vgl. u.): Bei gewöhnlicher Temperatur (15 — 20° C.), auf mässigstarken Reiz, beginnt der Herzmuskel, nach langer Latenz von etwa 0,25 — 0,20 Sek., sich langsam bis zum Maximum zusammenzuziehen, um dann schneller wieder bis zur Norm zu erschlaffen. Die Zuckungsdauer beträgt 3 — 1,5 Sek.; wobei die Anstiegszeit 3 — 2 mal so lang ist als die Abstiegszeit (vgl. Tabelle IV u. Fig. 3).

Bezüglich meiner Studien über den Herztetanus will ich hier eine Beobachtung des Einflusses von Temperatur und Reizstärke auf den Verlauf der Einzelkontraktion des Herzmuskelkels mitteilen.

a) Einfluss der Temperatur.

Ganz allgemein bewirkt, wie am Frosch- und Warmblüterherzen festgestellt wurde, Wärme (wenn das Herz nicht extremen Temperaturen ausgesetzt wird) eine Beschleunigung und Kräftigung, Kälte eine Verlangsamung und Schwächung der Herzaktion.

Schelske (1860)[1]) fand, dass das Herz bei Temperaturen, die unter 0° oder zwischen 36 — 40° C. (nach Marchand, 1878,[2]) zw. 35 — 42° C.; nach Engelmann, 1882,[3]) 46,5° C. am isolierten Froschaortenbulbus) liegen, in einen Art von Scheintod (jedoch erregbar für einzelne elektrische Reize) gerät, aus dem es aber durch passende Erwärmung oder Abkühlung wieder erweckt werden kann (auch Aristow, 1879,[4]).

In meinen Experimenten wurde die isolierte Herzspitze in verschieden temperierte (mit Intervallen von einigen Graden von 1 — 2° C. ausgehend und bis 45° C. oder noch höher aufsteigend) Ringer'sche Lösung versenkt und durch einzelne, z. T. momentane, tetanische Reize gereizt. Aus den aus der ganzen Reihe verschiedener Temperatureinwirkungen erhaltenen Kurven wurden Latenzdauer, Kontraktionshöhe und Zuckungsdauer gemessen.

Nach Bornstein (1906)[5]) zeigt die Latenz die Tendenz, mit steigender Temperatur abzunehmen, und zwar mass er sie wie folgt:

1) Bei	9,5°	0,22	Sek.	2) Bei	19°	0,23	Sek.
„	13,5°	0,205	„	„	30°	0,125	„
„	22,0°	0,18	„				

(Herzspitze, Temporarie, Schwellenreiz.)

Mit Bornstein übereinstimmend erzielte ich genauere Resultate, deren Wert in meinem Falle etwas kleiner erschien. Das rührt wahrscheinlich von der Stärke der angewandten Reize her, die maximale waren, weil die Latenz auch von dem letztgenannten Faktor beeinflusst wird (vgl. u. Tab. V). Was die weitere Beziehung zwischen Länge der Latenzdauer und Höhe der Temperatur angeht, so wurde gefunden, dass die Latenzdauer, je niedriger

1) Schelske, Über die Veränderungen der Erregbarkeit durch die Wärme. Heidelberg, 1860, S. 17. Cit. aus Ergebnisse d. Physiol. 1903, II. 2, S. 518.

2) Marchand, Versuche über das Verhalten von Nervenzentren gegen äussere Reize. Archiv f. d. ges. Physiol. 1878, Bd. 18, S. 517.

3) Engelmann, Der Bulbus aortae des Froschherzens. Archiv f. d. ges. Physiol. 1882, Bd. 29, S. 460.

4) Aristow, a. a. O.

5) Bornstein, Die Grundeigenschaften des Herzmuskels und ihre Beeinflussung durch verschiedene Agentien. Erste Mitteilung: Optimaler Rhythmus und Herztetanus. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1906. Phys. Abt. Supp.-Bd., S. 365.

die Temperatur, desto länger ist und mit steigender Temperatur immer mehr abnimmt (Tab. IV); — und zwar steht die Verkürzung der Latenz beinahe in proportionalem Verhältnis zum Steigerungsgrad der Temperatur, sodass also die die Latenzdauer angebende Kurve über die Abszisse der Temperatur allmählich absinkend fast geradlinig verläuft (Fig. 2).

Über den Einfluss der Temperaturänderungen auf Zahl, Dauer und Stärke der Herzschläge stellte Cyon (1866)[1] systematische Studien am isolierten Froschherzen an und fand, dass die Kurve der Exkursion, beschrieben über die Abszisse der Temperatur, schon wenige Grade über Null das Maximum erreicht, sich auf dieser Höhe nahezu gleichmässig bis gegen 15° oder 19° C. hält, und dann ununterbrochen wieder bis zum 2. Minimum der höheren Temperatur (37° bis 40°) auf die Abszisse heruntersinkt.

Meine Beobachtungsresultate am isolierten Herzmuskel stimmen im Grossen und Ganzen mit denen Cyon's überein. Im Allgemeinen ist die Exkursion der Kontraktion bei niedrigen Temperaturen grösser, als bei höheren, und zwar nimmt sie innerhalb gewisser Temperaturgrenzen mit Zunahme der Temperatur ab. Die untere Grenztemperatur, über welche der Herzmuskel gegen äussere Reize nicht mehr reagiert, wurde in meinem Fall nicht festgestellt.[2] Schon bei 1 — 2° C. leistet der Herzmuskel eine sehr grosse, aber sehr langsam verlaufende Kontraktion. Die Kontraktionsexkursion ist in der Nähe von 5° C. am grössten und nimmt von da an mit steigender Temperatur ab, und zwar zuerst allmählich (bis gegen 15° C.), dann rascher (bis gegen 28° C.), dann wieder langsam bis zum zweiten Minimum, welches in der Nähe von 38° C. liegt, um weiter bei noch höheren Temperaturen wieder zu steigen (Tabelle IV u. Fig. 2). Die Grenztemperatur, bei welcher der Herzmuskel durch Hitze abstirbt und in Dauerkontraktur verfällt, scheint mir zwischen 48 — 50° C. zu liegen.

Cyon (l. c., S. 26) wies nach, dass die Beschleunigung der Herzschläge unter dem Wärmeeinfluss hauptsächlich auf Änderung der Dauer der einzelnen Pulsationen

1) Cyon, Über den Einfluss der Temperaturveränderung auf Zahl, Dauer und Stärke der Herzschläge. Berichte der kgl. Sächs. Geselsch. d. Wissenschaft zu Leipzig. Math.-physische Klasse. 1866, S. 256. Vgl. auch seine ‚Die Nerven des Herzens.' 1907, S. 21.

2) In der Kurve Cyon's liegt das erste Minimum im Nullpunkt. Nach seinen Erfahrungen aber soll der Herzstillstand nicht immer bei 0° eintreten und man ihn zuweilen erst bei — 4° C. beobachten. Engelmann (l. c.) fand am isolierten Aortenbulbus, dass die Reizbarkeit desselben erst unter — 2° C. erlosch.

beruht, und zeigte, dass in Übereinstimmung mit dem Sinken der Temperatur der auf- und absteigende Teil der Pulskurve sich mehr und mehr in die Länge zogen.

Langendorff (1884)[1] fand an der abgeklemmten Herzspitze, dass die Zuckung des warmen Hermuskels nicht selten in dem sechsten oder noch geringeren Teil der Zeit, die der Puls eines kälteren Herzmuskels beansprucht, verläuft. In einem Falle vollendete die eiskalte Spitze eine Pulsation in 13 Sekunden, während in derselben Zeit bei Erwärmung nicht weniger als 10 Pulse erfolgten. Die Dauer des Spitzenpulses in der Wärme betrug sogar nur den Bruchteil einer Sekunde.

Dieselben Resultate wurden auch durch meine Beobachtungen an der ausgeschnittenen Herzspitze erhalten. Die Dauer der einzelnen Zuckung betrug z. B. in einem Falle bei 2° C. 10,2 Sek., bei 20° C. 1,7 Sek., bei 29° C. 0,8 Sek. und bei 41° C. 0,4 Sek. (Tab. IV). Im Allgemeinen ist die Dauer der Zuckung um so kürzer, je höher die Temperatur ist, aber die Verkürzung der Zuckungsdauer steht in keinem Verhältnis zum Grad der Temperaturerhöhung. Die Kurve der Zuckungsdauer sinkt von der niedrigsten Temperatur anfänglich, nämlich bis gegen 17° C., steiler, dann mehr allmählich bis zum Minimum, welches mit dem zweiten Minimum der Exkursionskurve ganz übereinstimmend in der Nähe von 38° C. liegt, herab. Bei noch höheren Temperaturen aber, wie das bei der Kurve der Zuckungshöhe der Fall war, steigt die Kurve wieder aufwärts, bis der Herzmuskel wegen des Absterbens durch Hitze in Dauerkontraktur gerät (Fig. 2).

Es soll hier weiter von der Veränderung der Form der Zuckungskurve des isolierten Herzmuskels, wie sie bei Temperaturveränderungen in Erscheinung tritt, die Rede sein. Bei der bei niedriger Temperatur (z. B. 8 — 10° C.) hervorgerufenen Zuckung steigt die Kurve anfangs langsam, bald schnell, dann weniger schnell aufwärts, und erreicht schliesslich allmählich das Maximum. Der Gipfel zeigt somit eine deutliche Abrundung oder etwa eine Plateaubildung; die Erschlaffung verläuft weit rascher als die Kontraktion, sodass sich der absteigende Schenkel als eine sehr steil sinkende Kurve zeigt (vgl. Fig. 3). Bei sehr niedriger Temperatur (z. B. 2° C.) verzögert sich aber die Erschlaffung, sodass sie ebenso langsam wie die Kontraktion wird. Dieser langsame Verlauf des Anstiegs ist umso ausgeprägter, je niedriger die

1) Langendorff, Studien über Rhythmik des Herzens. Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1884, Suppl.-Bd., S. 33.

Temperatur ist, und wird im gegenteiligen Fall, mit der Steigerung der Temperatur, rascher und steiler, sodass seine Form sich der des Abstiegs nähert, welcher dabei abgesehen davon, dass er durch die Verkürzung der Erschlaffungszeit etwas steiler ausfällt, keine besondere Formveränderung erfährt. Bei höheren Temperaturen (über 23 — 25° C. bis zum oberen Minimum) wird die Kurve mit der Verkürzung der Zuckungsdauer einfach flacher und bleibt im übrigen fast ohne jede auffällige Veränderung der Form. Wie aus der Tabelle IV ersichtlich, rührt die durch Temperaturerhöhung (innerhalb der mässigen Temperaturgrenzen) erfahrene Verkürzung der Zuckungsdauer besonders von der Abnahme der Zeit für die Zusammenziehung her. Das Verhältnis der Verkürzungs- zur Erschlaffungszeit bleibt also die ganze Reihe der Temperaturveränderungen hindurch nicht konstant, sondern variiert sehr, sodass der Verhältniswert gegen 11 — 17° C. am grössten (z. B. bei 14° C. 3 : 1) ist und bei niedrigeren und höheren Temperaturen sich dem Verhältnis 1 : 1 nähert (Tab. IV).

Nicht weniger bemerkenswert ist die Veränderung des Charakters der Tätigkeit des Herzmuskels, die unter dem Einfluss hoher Temperatur zustande kommt.

Aristow (1879)[1]) erhielt durch elektrische Reizung (die Natur des Reizes ist nicht angegeben, wahrscheinlich aber von momentaner) eine tetanische Kontraktion des Herzens, das durch Einwirkung einer Temperatur von 41° C. in diastolischen Stillstand versetzt war (vgl. seine Fig. 1).

Cyon (l. c.) fand, dass das Herz, wenn die Temperatur von 0° plötzlich auf 40° C. gesteigert wird, eine Reihe von so rasch aufeinander folgenden Schlägen ausführt, dass es schliesslich in einen Tetanus verfällt.[2])

Wie schon gesehen, werden die Zuckungshöhe und -dauer des Herzmuskels wieder höher, wenn die Temperatur etwa 38° C. überschreitet, bei welcher die Zuckung am kleinsten ist. Höhe und Dauer der Kontraktion sind dabei umso grösser, je höher die Temperatur gesteigert wird. Diese bedeutende Zunahme der Zuckungsdauer erklärt sich aus der Zunahme der Zeit für Ansowie Abstieg, besonders der letzteren, wie z. B. in einem

1) Aristow, Einfluss plötzlichen Temperaturwechsels auf das Herz und Wirkung der Temperatur überhaupt auf die Einstellung der Herzkontraktionen. Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1879, S. 203.

2) Eine ähnliche Erscheinung wurde von Engelmann (l. c., S. 458) am isolierten, spontan pulsierenden Aortenbulbus des Froschherzens beobachtet. Engel-

Falle das Verhältnis zwischen den beiden bei 35° C. 1 : 1 war, bei 45° C. 1 : 2,8 wurde (s. Tab. IV.). Da bei extrem hohen Temperaturen der Herzmuskel längere Zeit im Kontraktionszustand verharrt, so kann die Zuckungskurve sich als eine Art tetanische zeigen; es erfolgt also auf einmalige Reizung eine tetanische Kontraktion. Diese ist aber wesentlich verschieden von dem eigentlichen Herztetanus, es handelt sich nur um einen verlängerten oder verzögerten Verlauf der vermehrten Einzelkontraktion (vgl. S. 159).

Die Beobachtungsergebnisse möchte ich nachstehend noch einmal zahlenmässig wiedergeben:

Tabelle IV.

Temperat.	Latenzdauer	Zuckungshöhe.	Zuckungsdauer.	Zeit f. Anstieg.	Zeit f. Abstieg.	Verhältnis zw. d. beiden
2° C.	0,286 Sek.	47 mm	10,2 Sek.	5.3 Sek.	4.9 Sek.	1,1 : 1
5 „	0,257 „	49 „	8,0 „	4,9 „	3,1 „	1,6 : 1
8 „	0,243 „	48 „	5,2 „	3.7 „	1.5 „	2,5 : 1
11 „	0,229 „	45 „	3,8 „	2,8 „	1,0 „	2,8 : 1
14 „	0,200 „	42 „	3,2 „	2,4 „	0,8 „	3,0 : 1
17 „	9,186 „	37 „	2,2 „	1,6 „	0,6 „	2,7 : 1
20 „	0,157 „	31 „	1,7 „	1,2 „	0,5 „	2,4 : 1
23 „	0,143 „	27 „	1.3 „	0,9 „	0,4 „	2,2 : 1
26 „	0.129 „	22 „	1,1 „	0.7 „	0,4 „	1,8 : 1
29 „	0,114 „	8 „	0,8 „	0,5 „	0,3 „	1,7 : 1
32 „	0.114 „	5 „	0,7 „	0,4 „	0.3 „	1,3 : 1
35 „	0,100 „	3 „	0,6 „	0,3 „	0,3 „	1,0 : 1
38 „	0,086 „	2.5 „	0 5 „			
41 „	0,072 „	1,5 „	0.4 „			
45 „	0,072 „	**6,0** „	**8,4** „	**0,9** „	**2,5** „	1 : 2,8

Kurve XXXI. Einfluss der Temperatur auf Latenzdauer, Zuckungshöhe und -dauer. Reizstärke 1000 S. E. (R. A. = 0 cm). Zuckungshöhe in 13,8 facher Vergrösserunng angegeben.

Um das Gesagte über die Temperatureinflüsse klar verständlich zu machen, werden diese Resultate in Fig. 2 mit Hilfe der Kurven über die Abszisse der Temperatur graphisch dargestellt.

Über den Einfluss der Temperatur auf die Erregbarkeit vgl. den Abschnitt: ‚Einfluss d. Temp. auf d. Tetanisierbarkeit.'

mann fand, dass die unter dem Einfluss von höheren Temperaturen (34 — 40° C.) hervorgerufenen Gruppenkontraktionen einem echten tetanischen Anfall immer ähnlicher wurden, indem innerhalb jeder Gruppe die Kontraktionen immer früher einfielen und die Hubhöhe durch Superposition von Zuckungen sich vergrösserte.

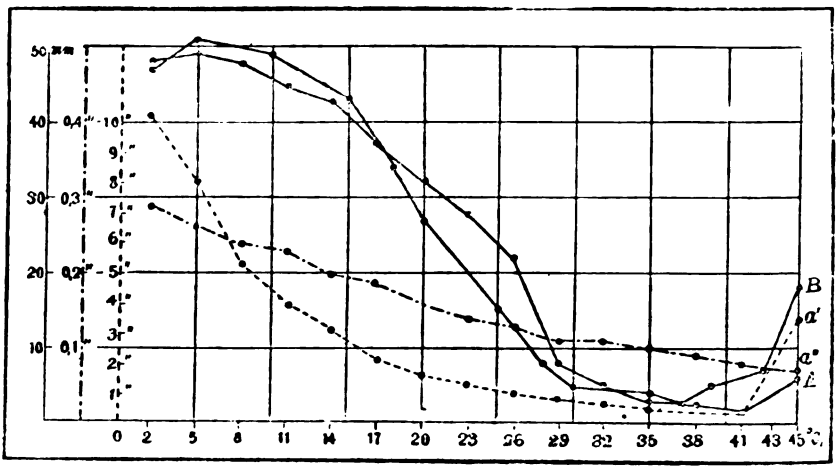


Fig. 2. Kurve XXXI. Einfluss der Temperatur auf die Zuckungshöhe, Latenzdauer und Zuckungsdauer.
A u. B ——— zwei Exkursionskurven.
a' ------ Kurve der Zuckungsdauer für A.
a'' ------ Kurve der Latenzdauer für A.

b) Einfluss der Reizstärke.

Bornstein (l. c., S. 383) gibt an, dass (an der ausgeschnittenen Herzspitze) die Latenzdauer und Anstiegszeit der Herzmuskelkontraktion mit der Verstärkung des Reizes sich verkürzen. Dies schreibt er der Einwirkung der Stromschleife des verstärkten elektrischen Reizes zu.

Nach dem „Alles- oder Nichts-Gesetz" führt der gesunde Herzmuskel unabhängig von der Grösse des Reizes, auf jeden überhaupt reagierbaren Reiz eine maximale Kontraktion aus. Das wurde auch in meinen Versuchen (innerhalb gewisser Grenzen) beobachtet (über die Superposition auf die normale Kontraktion bei starker Reizung und das Wesen der sog. maximalen Kontraktion s. S. 160, 204). Es wurde ferner gefunden, dass auch die Zuckungsdauer, und zwar An- und Abstiegszeit der Zuckung, nicht von der Reizstärke beeinflusst wird und unabhängig davon stets konstant bleiben, wenn nur die Temperatur unverändert erhalten wird. Dies gilt auch in solchen Fällen, in denen die Höhe der Kontraktion nicht konstant ist (Tab. V.).

Die Länge der Latenzdauer wird dagegen von der Stärke des Reizes sehr beeinflusst, und zwar nimmt

sie mit steigender Intensität immer ab (bei konstanter Temperatur), wie das selbst bei Temperatursteigerung der Fall ist. Es gibt also in normalen Verhältnissen des Herzmuskels zwei Hauptfaktoren, Temperatur und Reizstärke (einschliesslich Erregbarkeit des Gewebes), von denen der Wert der Latenz abhängig ist. Wenn also diese Faktoren gleichzeitig durcheinander variieren, so schwanken die Resultate dementsprechend, sodass man einen bestimmten Wert für die Latenzdauer der Herzmuskelkontraktion nicht angeben kann. Sie wird an ein und demselben Präparate umso länger, je niedriger die Temperatur und je schwächer der Reiz ist, und ich habe in einem Falle bei 2° C. mit Schwellenreiz (270 S. E.) etwa 0,35 Sek. gemessen.

Als ein Beispiel für den Einfluss der Reizstärke gebe ich nachstehende Werte:

Tabelle V.

Reizstärke in S. E.	Reizstärke in R. A.	Latenzdauer.	Zuckungshöhe	Zuckungsdauer.	Anstiegszeit.	Abstiegszeit.
50	143 mm	0,189 Sek.	34 mm	1,46 Sek.	1,00 Sek.	0,46 Sek.
100	127 „	0,162 „	32 „	1,46 „	1,00 „	0,46 „
150	118 „	0,154 „	28 „	1,46 „	1,00 „	0,46 „
300	96 „	0,149 „				
500	70 „	0,135 „	22 „	1,45 „	1,00 „	0,45 „
800	32 „	0,121 „	25 „	1,43 „	0,97 „	0,46 „
1000	0	0,121 „	22 „	1,46 „	1,00 „	0.46 „

Kurve LXXXI. Einfluss der Reizstärke auf Latenzdauer, Zuckungshöhe und Zuckungsdauer (An- und Abstiegszeit). Temperatur der Flüssigkeit 20° C. 50 S. E. war hierbei Schwellenwert.

2.) Über den Begriff der refraktären Periode und die Verkürzung der letzteren durch Verstärkung des Reizes.

Bei genauen Studien über den Herztetanus muss zuerst die refraktäre Periode des Herzmuskels, das Hindernis zur Verschmelzung der Kontraktionen, unter normalen Umständen eingehend beobachtet werden. In Bezug auf die Dauer (ganz allgemein auch über den Begriff) der refraktären Periode aber gehen die Ansichten der verschiedenen Autoren noch sehr auseinander und die Darstellungen in den Lehrbüchern sind unklar und unbestimmt. Nach einigen Autoren soll diese refraktäre Periode

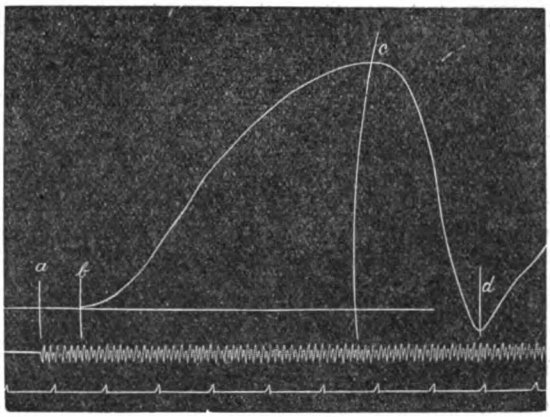
während der Kontraktion bis zum Maximum der Verkürzung dauern,[1] während sie nach anderen noch gewisse Zeit länger andauert u. s. w. Aus der ersten Ansicht ergibt sich als notwendige Folge, dass bei den durch Dauerreiz oder durch tetanisierende Reize ausgelösten rhythmischen Kontraktionen der Zeitraum von einem Kontraktionsmaximum bis zum Beginn der nächstfolgenden Kontraktion der Latenzdauer für die letztere entsprechen muss.

Es ist zwar Tatsache, dass die Latenzdauer der Herzmuskelkontraktion im Vergleich zu der der Skelettmuskelkontraktion viel länger ist, und dass, wie wir oben festgestellt haben, dieselbe unter Umständen einen beträchtlichen Wert erreichen kann. Unter gewöhnlichen Verhältnissen ist diese jedoch nie eine so lange wie die oben bemerkte Zeitdauer. Beispielsweise sei das Resultat einer Beobachtung über diese Frage hier angeführt: Bei den rhythmischen Kontraktionen der isolierten Herzspitze, welche durch schnell (37 in der Sekunde) aufeinander folgende Induktionsschläge von der Stärke 100 S. E. ausgelöst wurden, betrug die Zeit vom Maximum der ersten Kontraktion bis zum Beginn der darauf folgenden 0,46 Sek.; die Latenzdauer der ersten Kontraktion nur 0,162 Sek. (vgl. Tabelle V u. Fig. 3, A). Wenn man dieselbe Latenzdauer für die zweite Kontraktion als gültig annimmt, so zeigt sich eine beträchtliche Zeitdifferenz von 0,298 Sek. zwischen beiden liegend. Während dieser Periode trafen natürlich die rhythmischen Reize den Herzmuskel, doch verursachten diese keine Reaktion, d. h. der Herzmuskel war auch während dieser Periode gegen die betreffenden Reize refraktär. Es muss daher angenommen werden, dass die refraktäre Periode in diesem Fall nicht nur während der Zusammenziehung, sondern noch um 0,298 Sek. das Kontraktionsmaximum überdauerte (Fig. 3, vgl. auch Tabelle VI.)

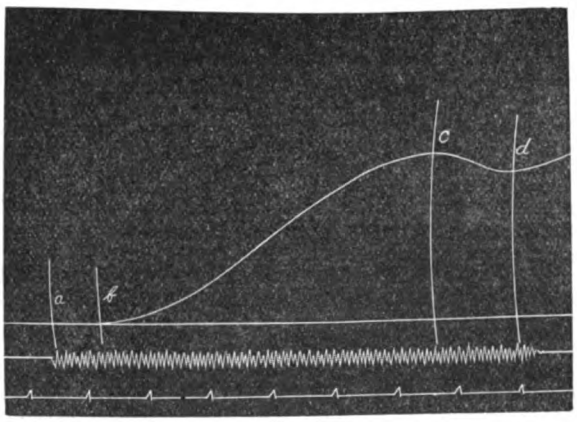
Wenn man nun an einem spontan schlagenden Herzen (oder an der infolge mässig starker, langsam aufeinander folgender rhythmischer Einzelreize pulsierenden Herzspitze) den Kammermuskel von Zeit zu Zeit in verschiedener Phase der Kontraktion

1) Vgl. z. B. Tigerstedt's ‚Lehrbuch der Physiologie des Menschen.' 1909. I. Bd., S. 234.

mit einzelnen verschiedenstarken Induktionsschlägen („Extrareizen") reizt und die Erregbarkeit im Verlaufe der Kontraktion prüft, so findet man, wie schon bekannt, dass während der Kontraktion (Systole) alle Reize, die ihn treffen, vollkommen wir-



A.



B.

Fig. 3. Kurve LXXXI. Z. T. 20° C.
Verkürzung der refraktären Periode durch Verstärkung der tetanisierenden Reize.
A : Reizung mit 100 S. E.
B : Reizung mit 300 S. E.
Reizfrequenz 37 in der Sekunde; Zeit, $^1/_5$ Sek.
a : Reizmoment.
b : Beginn d. 1. Kontraktion.
c : Gipfel d. 1. Kontraktion.
d : Beginn d. 2. Kontraktion.

kungslos bleiben, und erst nach dem erreichten Maximum der Kontraktion der Herzmuskel gegen die ihn in der Diastole treffenden Reize mit einer „Extrasystole" wieder zu reagieren anfängt. Die letztere erfolgt dabei umso früher, je stärker der angewandte Reiz ist, sodass ein Reiz von gewisser Stärke von einem gewissen Zeitpunkte an, in der Diastole, eine Extrasystole auszulösen vermag, während andere, schwächere Reize, welche jedoch in späterem Stadium die Extrasystole bewirken können, noch völlig unwirksam bleiben.

Nach Engelmann (1895)[1]) schwindet die Anspruchsfähigkeit des Ventrikels unmittelbar vor Anfa g der Systole, im Anfang des Stadiums der latenten Reizung, kehrt erst ganz kurz vor Beginn der Diastole zurück und wächst dann bis wenigstens 0,2″ über das Ende der Diastole hinaus.

Die refraktäre Periode fällt also je nach der Stärke des wirksamen Extrareizes verschieden aus, und zwar um so kürzer, je mehr dessen Stärke gesteigert wird. Diese Beziehung kann auch bei der Reizung des Herzmuskels mit tetanisierenden Reizen von verschiedener Intensität zwischen der ersten und zweiten Kontraktion deutlich beobachtet werden (Fig. 3). Als Beispiel sind die Resultate einer Beobachtung hier in Tabellenform angegeben (vgl. auch Tab. V.):

Tabelle VI.

Reizstärke. S.E.	Latenzdauer. Sek.	Zeit zw. d. Beginn. d. 1. u. 2. Kont. Sek.	Dauer d. ref. P. d. 1. Kont. gegen betreff. Reize. Sek.	Anstiegszeit d. I. Kontrak. Sek.	Kontr.-Max. üb.-daue nde Zeit d. ref. P. Sek.	Cha akter der 2. Kontr.
100	0,162	1,46	1,298 ——	1,00 ═══	**0,298**	rhythm. K.
150	0,154	1,41	1,256 ——	1,00 ═══	**0,256**	Extrasystole.
300	0,149	1,35	1,201 ——	1,00 ═══	**0,201**	
500	0,135	1,30	1,165 ——	1,00 ═══	**0,165**	

Kurve LXXXI. Z. T. 20° C. Verkürzung d. refrakt. Periode durch Verstärkung d. tetanisierenden Reize.

Aus diesen Tatsachen kann man mit Recht in der sog. refraktären Periode zwei Phasen, die absolut-refraktäre und die darauf folgende, relativ-refraktäre,

1) Engelmann, Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen. III. Abhandlung. Refraktäre Phase und compensatorische Ruhe in ihrer Bedeutung für den Herzrhythmus. Archiv f. ges. Physiol. 1895. Bd. 59, S. 311.

unterscheiden, sodass sich für die refraktäre Periode wohl am besten die folgende Definition geben liesse: „Unter der refraktären Periode versteht man den Zustand der Unerregbarkeit des Herzmuskels gegen neue Reize, welcher Zustand vollkommen während, und unvollkommen (u. zw. immer abnehmend) gewisse Zeit lang nach jeder Zusammenziehung des Herzmuskels entsteht." Die Dauer der refraktären Periode eines gegebenen Präparats ist also der zeitliche Ausdruck dieses Unerregbarkeits-Zustandes (der „Refraktärität") einem wirksamen Extrareize gegenüber und hängt natürlich von der Stärke des betreffenden Reizes ab (wenn der Zustand des Herzmuskels unverändert bleibt, s. u.). Die ‚Verkürzung der refraktären Periode durch Verstärkung des Reizes' bezieht sich auf ihre relative Phase, welche für die schwächeren Reize die ganze Periode der Diastole in sich fasst (Tab. VI).

Die Erscheinungen des Überganges der rhythmischen Kontraktionen in den Tetanus (s. u.), welche bei der Tetanisierung des Herzmuskels mit steigender Intensität auftreten, sind die Folge der Verkürzung der refraktären Periode.

Die weitere Frage, die im Zusammenhang mit der Verkürzung der refraktären Periode auf die charakteristischen Merkmale des Herzmuskels gestellt wird, ist, warum der Herzmuskel **nicht tetanisierbar sein soll**, trotzdem ihm durch einen wirksamen Extrareiz eine Auslösung der Extrasystole möglich ist. Wie oben beobachtet, kann eine Extrasystole durch einen starken wirksamen Extrareiz dicht nahe dem Systolenmaximum einer Kontraktion ausgelöst werden. Da dies für jede Kontraktion gültig ist, so würde auf hintereinandertreffende, genügendstarke Extrareize eine Reihe von Extrasystolen, in Form einer tetanischen Kontraktion, welche durch weiteres Annähernlassen der Extrasystolen ausgeprägter und vollkommener wird, hervorgerufen. Von diesem Gedanken ausgehend gelang es mir beim Versuch am spontan schlagenden Herzen auf genügend starke momentane Extrareize nach einer Systole zwei aufeinender folgende Extrasystolen auslösen (Fig. 4). Daraus geht hervor, dass die normalen, fortgeleiteten rhythmischen Reize der Herzbewegungen von relativ geringer Intensität sind, denn sie bewirken in der refrak-

tären Periode einer Extrasystole keine Systole und es entsteht somit eine sog. kompensatorische Pause. Allgemein besteht das Gesetz der kompensatorischen Pause bezw. Gesetz der Erhaltung der physiologischen (oder normalen) Reizperiode (Engelmann) nur dann, wenn die die rhythmischen Kontraktionen bewirkenden Reize nicht stark genug sind (vgl. w. u.)

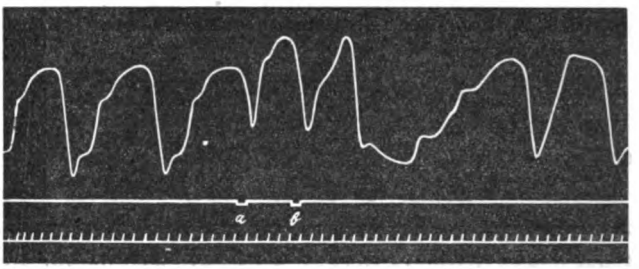


Fig. 4. Kurve LXXI. Z. T 17° C.
Zwei, aufeinander folgende Extrasystolen nach einer Systole auf genügend starke momentane Extrareize (a, b) am spontan schlagenden Ventrikel. Zeit, 1/5 Sek.

Der Herzmuskel muss daher der Theorie nach normalerweise tetanisierbar sein. Es gelang mir dann auch weiterhin nachzuweisen, dass das normale Herz (in situ) durch genügend starke, schnell aufeinander folgende Induktionsschläge in einen Tetanus versetzt werden kann (s. u.)

III. Über die Tetanisierbarkeit und den Tetanus des Herzmuskels unter normalen und gewöhnlichen Umständen.

1.) Reizung des Herzmuskels mittels verschiedenstarker, aber gleichfrequenter Induktionsschläge.

a) Reizung der ausgeschnittenen Herzspitze.

Dogiel und Archangelsky (1906, l. c., S. 92) reizten die ausgeschnittene Herzspitze mit Hilfe von Induktionsströmen von gleicher Schlagfolge, aber verschiedener Stärke und stellten fest: 1.) Bei schwachen Strömen zuweilen doppelte oder dreifache Gruppenkontraktionen. 2.) Bei mittelstarken Strömen Kontraktionen von mittlerer Frequenz, welche allmählich häufiger werden. 3) Bei stärkeren Strömen zuerst starke Kontraktionen mit darauffolgender allmählicher Erschlaffung, gleichsam einen tonischen Zustand bewirkend, welche allmählich in rhythmische Kontraktionen übergeht.

Übereinstimmend mit den Resultaten Dogiel's und Archangelsky's, aber noch eingehender und genauer konnte ich

nach meiner Methode die Reizungserscheinungen verschiedenstarker, aber gleichfrequenter Induktionsschläge auf die ausgeschnittene Herzspitze beobachten:

1.) Solange die Intensität der Ströme noch schwach bleibt, wird überhaupt keine Kontraktion bewirkt. 2.) Erst nach Erreichung einer bestimmten Höhe (in einem Falle z. B. 40 S. E.) beginnt der Herzmuskel sich zu kontrahieren. In der Nähe der Reizschwelle (z. B. bis 50 S. E.) aber erhält man, in den meisten Fällen am Anfang der Reizung, statt der regelmässig-rhythmischen Kontraktionen nur eine einmalige Einzelzuckung oder zuweilen auch doppelte oder dreifache Gruppenkontraktionen. 3.) Erst auf gewissermassen überschwellige Reize (z. B. 60 — 400 S. E.) reagiert der Herzmuskel mit charakteristischen regelmässig-rhythmischen Kontraktionen, mit vollkommener Wiedererschlaffung des Muskels nach jedesmaliger Kontraktion, sodass die Fusspunkte der einzelnen Kontraktionskurven in der Abszisse liegen. 4.) Von einer gewissen Stärke (z. B. 450 S. E.) an führt der Herzmuskel solche charakteristischen Kontraktionen nicht mehr aus. Es stellen sich dann vielmehr, von dem Eintreten der Extrasystolen herrührende, meist unregelmässige, teils rhythmische, teils tonische Kontraktionen (vgl. u. Übergangsformen in den Tetanus) ein. 5.) Bei weiter gesteigerter,

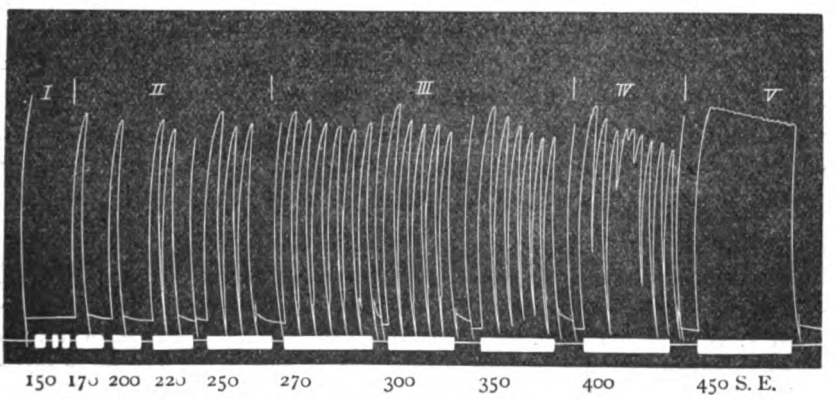


Fig. 5. Kurve XXXIII. Z. T. 20° C.
Tetanisierung der ausgeschnittenen Herzspitze mit verschiedenstarken, aber gleichfrequenten Induktionsschlägen. Die rhythmischen Kontraktionen gehen nach den Übergangskontraktionen (rhythmisch-tonischen Kontraktionen) in den einfachen Tetanus über. Die Zahlen unter den Kurven geben die Reizstärke in Stromeinheiten (S. E.) an.

genügendstarker Reizung (z. B. über 600 S. E.) wird der Herzmuskel in eine ausgebildete tetanische Kontraktion versetzt. Fig. 5 bietet ein Beispiel für das Gesagte.

Mann kann also in der Reihe der registrierten Reaktionsbilder, die der Herzmuskel bei der Prüfung seiner Tetanisierbarkeit auf die von der schwächsten an bis zur stärksten Intensität steigenden, verschiedenstarken tetanisierenden Reize zeigt, 5 Abschnitte unterscheiden. Dementsprechend lässt sich die Intensität der Reize, je nach dem Reaktionsbilde des Herzmuskels dem Reiz gegenüber, auch in die folgenden 5 Stufen einteilen (vgl. Fig. 5):

1. Stufe: „Unterschwellige Reize", die überhaupt keine Kontraktion bewirken.
2. Stufe: „Schwellige und wenig-überschwellige Reize", die nur Einzelzuckung oder Gruppenkontraktionen hervorrufen.
3. Stufe: „Mittelmässige, charakteristische regelmässigrhythmische Kontraktiononen auslösende Reize."
4. Stufe: „Extrasystolenreize", die als Übergang in den Tetanus rhythmisch-tonishe Kontraktionen verursachen.
5. Stufe: „Tetanusreize", die den Herzmuskel in einen Tetanus versetzen.

Die auf der Skala der Reizintensität reproduzierte Lage der Grenzen dieser 5 Stufen oder Abschnitte sind indessen nicht konstant. Selbst unter bestimmten und gleichen Versuchsbedingungen, fällt bei den verschiedenen Präparaten der Umfang jedes Abschnittes, je nach dem Zustande des Gewebes, etwas verschieden aus, sodass es vorkommt, dass ein Abschnitt sehr auffallend auftritt, während der andere (besonders 2. und 4.) sich sehr undeutlich zeigt oder ganz und gar fehlt.

Bei der Beurteilung der erhaltenen Resultate will es zuweilen nicht ohne Schwierigkeiten gelingen, scharfe Grenzen zwischen den 3. und 4. und besonders zwischen den 4. und 5. Abschnitt zu legen, wenn der Übergang ganz allmählich stattfindet. In solchen Fällen wird man gut tun als Regel dahin zu entscheiden, dass solche rhythmischen Kontraktionen, in denen die Höhe der Fusspunkte der Kurven über der Abszisse kleiner als 1/5 der Kontraktionshöhe ist, in den 3., und solche tonischen Kontraktionen, in welchen die Amplitude der rhythmischen Schwankungen ebenfalls kleiner als 1/5 der Kontraktionshöhe ist, in den 5. Abschnitt eingerechnet werden.

b) Reizung des Kammermuskels in situ und Vergleich mit der Reizung der isolierten Herzspitze.

Fischel (1897)[1] liess konstante sowie Induktions-Ströme auf das schlagende Säugetierherz einwirken, und fand, dass schon bei den ersten wirksamen Strömen rhythmische beschleunigte Zusammenziehungen auftraten, denen dann bei Verstärkung des Stromes Arhythmien, aber immer in tonischem Zustande der Muskulatur, folgten (auch Danilewsky, 1905,[2] beobachtete einen echten Herztetanus).

Nach der Prüfung der Tetanisierbarkeit der isolierten Herzspitze will ich weiter das über das Verhalten des in situ unter normalen Bedingungen schlagenden Kammermuskels gegen tetanisierende Reize Beobachtete berichten:

1.) Wenn die Intensität der Reize noch klein ist (in einem Falle z. B. unter 300 S. E.), so übt die Tetanisierung keinen besonderen Einfluss auf die Kammerschläge aus. 2.) Wird die Reizstärke gesteigert (z. B. auf 400 S. E.), so beginnt die Kammer während der Tetanisierung in anderem anormalem, frequenterem Rhythmus, zuweilen auch unter Zunahme der Kontraktionshöhe, zu pulsieren. Stellt man die Reizung ein, so kehrt die Pulsation wieder zur Norm zurück. 3.) Bei noch stärkeren

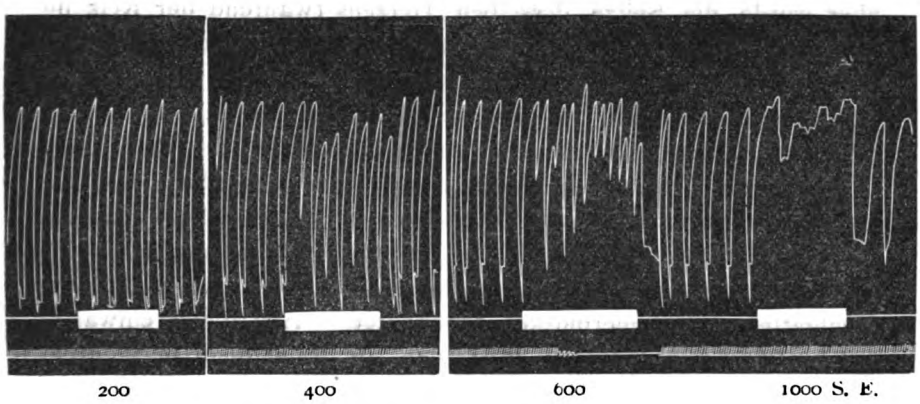


Fig. 6. Kurve LXXXIV. Z. T. 18° C.
Tetanisierung des in situ schlagenden, normalen Ventrikels mit verschiedenstarken, tetanisierenden Reizen. Zeit, 1/5 Sek.

1) Fischel, Über Tonusänderungen und die anderen graphisch an den vier Abteilungen des Säugetierherzens bei elektrischer Reizung desselben zu ermittelnden Erscheinungen. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 37, S. 228.

2) Danilewsky, l. c.

Reizen (z. B. auf 500 S. E.) erhält man während der Reizung keine regelmässig-rhythmischen Kontraktionen mehr, sondern unregelmässige, rhythmisch-tonische Kontraktionen, welche vom Eintreten der Extrasystolen abhängen. 4.) Steigert man die Reizstärke noch weiter (z. B. auf über 600 S. E.), so bewirkt sie eine tetanische Kontraktion des Kammermuskels. Wird die Tetanisierung aufgehoben, so hören diese rhythmisch-tonischen oder tetanischen Kontraktionen sofort auf und die normale Pulsation wird nach einer mehr oder weniger lang dauernden diastolischen Pause wieder fortgesetzt, ohne dass sich eine wesentliche Veränderung der Tätigkeit des Kammermuskels beobachten liesse (vgl. Fig. 6).

Wenn man diese Beobachtungsresultate am Kammermuskel in situ mit denen an der ausgeschnittenen Herzspitze vergleicht, so findet man eine grosse Übereinstimmung zwischen beiden. Der einzige Unterschied zwischen beiden besteht, wie weiter gefunden wurde, nur darin, dass der ausgeschnittene Herzmuskel tetanisierbarer ist als der nicht ausgeschnittene. Am Kammermuskel eines blossgelegten Froschherzens z. B. betrug der minimale „Tetanusreiz" (s. o.) etwa 800 S. E. Nach dem Herausschneiden aber wurde die Spitze desselben Herzens (während der Reizung wurde die umgebende Flüssigkeit entfernt) schon durch 320 S. E., die am Kammermuskel in situ nur eine Beschleunigung der Schlagfolge bewirkten, in tetanische Kontraktion versetzt. Dies rührt zum Teil von der konzentrierten Einwirkung der Reize her.

Es kann daraus jedoch nicht geschlossen werden, dass die Herzspitze nur durch das Herausschneiden tetanisierbar gemacht worden ist, denn der ausgebildete Tetanus wird, wenngleich seine Erregung hier schwerer ist, doch deutlich auch am nicht ausgeschnittenen Kammermuskel beobachtet. Aus dieser einwandfrei beobachteten Tatsache lässt sich als feststehend betrachten, dass der normale Herzmuskel durch genügendstarke tetanisierende Reize unter Verschmelzung der Kontraktionen in einen Tetanus versetzt werden kann. Im Ganzen können wir wohl mit Recht aus dem Dargelegten schliessen, dass die Resultate, die in Bezug auf die Tetanisierbarkeit und Tetanusbildung an der isolierten Herzspitze erhalten werden, qualitativ auch für den unter normalen Verhältnissen befindlichen Herzmuskel Gültigkeit haben.

2.) Erscheinungen des Überganges von den rhythmischen Kontraktionen in den Tetanus, — Form des Herztetanus unter normalen Umständen.

Da die Beobachtung der Erscheinungen des Überganges von den rhythmischen Kontraktionen in den Tetanus für die Forschung der Entstehung des Herztetanus eine grosse Wichtigkeit zu bezitzen scheint, so wollen wir hier näher auf sie eingehen. Unter den verschiedenen Übergangsformen lassen sich, als die merkwürdigsten, die folgenden 5 Formen ausziehen:

1. Form: Bei der gewöhnlichsten Übergangsform zeigen sich meist unregelmässige, teils rhythmische, teils tonische Kontraktionen, bei welchen es sich um ein Beimengen der verschiedenartigen Extrasystolen in die charakteristischen rhythmischen Kontraktionen oder eine Kombination derselben handelt. Durch Steigerung der Intensität der Induktionsströme werden die Extrasystolen immer häufiger und feinschlägiger und der tonische Zustand wird somit umso ausgeprägter, — die Kontraktionen gehen in den Tetanus über (vgl. Fig. 13).

2. Form: Diese Form besteht aus regelmässigen rhythmischen Kontraktionen mit unvollkommenem Erschlaffungszustand des Herzmuskels, sodass die Fusspunkte der einzelnen Kontraktionen während der Tetanisierung fast gleich hoch über der Abszisse stehen. Der Übergang in den Tetanus geschieht in der Weise, dass die rhythmischen Schwankungen bei weiter verstärkter Reizung, ihre Regelmässigkeit beibehaltend, kleiner und häufiger werden, dabei wird die Linie der Fusspunkte umso höher (vgl. Fig. 27, B.).

3. Form: Es gibt zuweilen eine andere Übergangsform, in welcher rhythmische Kontraktionen nur am Anfang des Verlaufes einer einmaligen Tetanisierung auftreten und dann in den Tetanus übergehen, indem ihre Erschlaffung immer unvollkommener wird. Bei der Steigerung der Reizstärke geht die Kurve umso rascher in den Tetanus über, sodass schliesslich, bei gewissen starken Reizen, der Herzmuskel von Anfang der Reizung an schon eine tetanische Kontraktion ausführt (vgl. Fig. 16, A u. C).

4. Form: In selteneren Fällen scheinen die eigentlichen Übergangskontraktionen ganz zu fehlen, sodass die auf gewissermassen gesteigerte Reizung ausgelösten, charakteristischen

rhythmischen Kontraktionen, durch weitere leichte Verstärkung der Reize, direkt in den ausgebildeten Tetanus übergehen (vgl. Fig. 12). n extremen Fällen, gehen die rhythmischen Kontraktionen sogar während des Verlaufs der Tetanisierung mit der kritischen Reizstärke ganz plötzlich in den Tetanus über (Fig. 8).

5. Form: In anderen Fällen sieht man zuweilen besondere Übergangserscheinungen, wobei der tonische Zustand, unvollkommener oder vollkommener, nur im Anfangsstadium einer Reizung auftritt (sog. „Anfangstetanus") und allmählich, die Schwankungen mit der Abnahme der Frequenz immer tiefer werdend, wieder in die rhythmischen Kontraktionen übergeht.[1] Diese zeigen dann gerade das umgekehrte Bild der 3. Übergangsform. Die Dauer und der Grad des dabei auftretenden tonischen Zustandes sind umso länger und ausgeprägter, je höher die Reizstärke gesteigert wird.

Unter diesen Übergangsformen ist die zweite als die eigentliche Grundform zu betrachten. Natürlich besteht keine scharfe Begrenzung zwischen diesen 5 Formen, und es gibt noch manche andere unregelmässige Übergangsformen, welche sich aus verschiedenen Kombinationen dieser Grundformen ergeben.

Die Ansichten der verschiedenen Autoren über den Herztetanus sind sehr stark voneinander abweichende. Einige Autoren legen den Begriff im weiteren Sinne aus und rechnen alle tonischen Kontraktionen des Herzmuskels zum Tetanus, während der Begriff von Anderen enger gezogen wird und von ihnen nur besondere Formen der tonischen Kontraktionen als Herztetanus angesehen werden. Die tonischen Kontraktionen des Herzmuskels kann man nach ihrer Qualität in die folgenden 4 Kategorien einteilen[2]:

1.) Echter Herztetanus. (Verschmelzung der Einzelkontraktionen unter Superposition).
2.) Einfacher Herztetanus. (Verschmelzung der Einzelkontraktionen ohne Superposition).
3.) Ungeordneter Herztetaus (Flimmern, Wühlen und Wogen, Delirium cordis, auch als tumultuarischer Tetanus usw. bezeichnet).

---

1) Bei anhaltender Tetanisierung neigt die tetanische Kontraktion mehr oder weniger dazu, allmählich in die rhythmischen Kontraktionen überzugehen; hierbei handelt es sich wahrscheinlich um eine Abnahme der Erregbarkeit d s Gewebes.

2.) Vgl. auch Walther's Abhandlung (a. a. O.) S. 598.

4.) Tonische Zusammenziehung des Herzmuskels, herrührend von verlängertem oder verzögertem Verlauf der Einzelkontraktion.

Unter diesen tonischen Kontraktionen sind nur die in die ersten zwei Kategorien gehörenden als eigentlicher Herztetanus von Bedeutung und kommen nur diese gewöhnlich in Frage. Es wurden solche Herztetani, und zwar die echten, auch in meinen Versuchen, besonders unter dem Einfluss der Einwirkung tetanusbefördernder Substanzen (s. u.) in reichlicher Zahl beobachtet, auf welche Fälle ich noch näher eingehen werde. Hier soll zunächst nur von dem Tetanus des Herzmuskels unter normalen Verhältnissen die Rede sein.

Wie wir bereits gesehen haben, geschieht unter gewöhnlichen Umständen die Tetanusbidung des Herzmuskels meist durch einfache Versehmelzung der rhythmischen Kontraktionen ohne besondere Überhöhung der Kontraktion, sodass die Kurve eine eigentliche Tetanusform, welche von der Superposition der Kontraktionen herrührt, nicht einnimmt, sondern mit der Abszissenlinie etwa ein Viereck bildet, da die Kurve in der ersten Kontraktion das Maximum erreicht und dort während der Reizung verbleibt, und dann im Moment des Authörens der Reizung rasch wieder bis zur Abszisse herabsinkt. Die Höhe solcher tetanischen Kontraktion überschreitet gewöhnlich nicht die der rhythmischen Kontraktionen (vgl. Fig. 5 u. 18, A). Durch Treppenerscheinung, in Folge wiederholter Tetanisierung, jedoch kann die Höhe des einfachen Tetanus zuweilen einen bedeutenden Wert über die normale Höhe der rhythmischen Kontraktionen erreichen; dies hat aber mit der Überhöhung durch Superposition der Kontraktionen nichts zu tun (vgl. u.).

Nach der Bestätigung der Möglichkeit der Verschmelzung der rhythmischen Kontraktionen in den einfachen Tetanus, haben wir weiterhin die zweite Frage in Betracht zu ziehen, ob es unter normalen Umständen einen echten Tetanus des Herzmuskels gibt. Ich kann diese Frage hier nur kurz in bejahendem Sinne beantworten. Ich konnte einen echten Tetanus während meiner Versuche, auch bei der Tetanisierung des unvergifteten, gesunden Herzmuskels, oft beobachten. Dieser kann unabhängig von den Bowditch'schen

Treppenerscheinungen und auch als direkter Übergang von den charakteristischen rhythmischen Kontraktionen, die keine Treppe zeigen, entstehen. Die Superposition geschieht in solchen Fällen auf den normalen rhythmischen Kontraktionen, sodass die tetanische Kontraktion die letzteren weit überschreitet und, wenn sie ausgeprägt ist, eine ungewöhnliche, beträchliche Höhe erreicht. Als Beispiele für das Gesagte will ich hier vier illustrierte Fälle angeben, die für die Lehre des Herztetanus von grosser Bedeutung zu sein scheinen:

Beispiel 1: Eine Herzspitze aus einem gesunden Frosche, deren Reizschwelle in 20 S E. lag, führte zwischen 20 — 120 S. E. bei jedesmaliger Tetanisierung eine Reihe von charakteristischen rhythmischen Kontraktionen (37 mm) aus; bei 150 — 180 S. E. wurden als Übergang in den Tetanus die Erschlaffungen der rhythmischen Kontraktionen etwas unvollkommen. Während dieser Reizungen trat aber keine Bowditch'sche Trep-

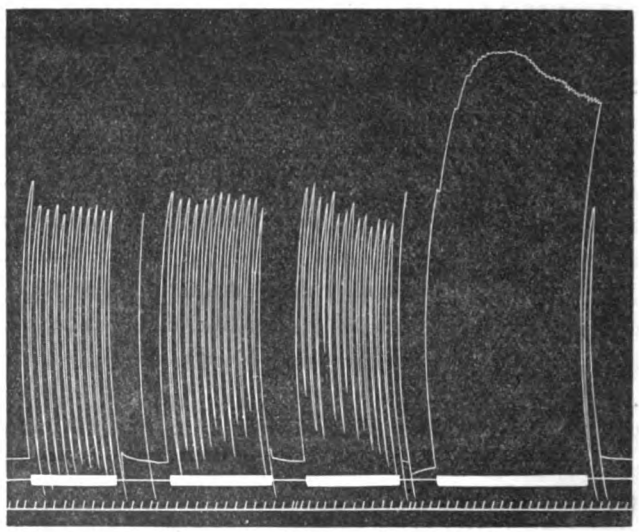


Fig. 7. Kurve CXXIX. Z. T. 22° C. Zeit $^1/_5$ Sek.
Echter Tetanus des gesunden Herzmuskels unter normalen Umständen. Die rhythmischen Kontraktionen zeigen keine Treppenerscheinung. Bei Tetanisierung mit 200 S. E. gerät der Herzmuskel unter beträchtlicher Superposition in einen typischen echten Tetanus.

penerscheinung auf, die Höhe der rhythmischen Kontraktionen hielt sich konstant auf etwa 37 mm. Bei Tetanisierung mit 190 und 200 S. E. verfiel der Herzmuskel diesmal in einen typischen echten Tetanus unter ausgeprägter Superposition der Kontraktionen, sodass die summierte Kontraktionshöhe 54 mm betrug (Zunahme der Höhe: 17 mm = 46 %). (Fig. 7).

Beispiel 2: In diesem Falle, unter denselben Erscheinungen wie bein 1. Beispiel, gingen die rhythmischen Kontraktionen, welche bei den Tetanisierungen zwischen 40 (Schwelle) — 170 S. E. ausgelöst wurden und deren Höhe unter Treppenerscheinung von 22 bis zu 30 mm stieg, bei 200 S. E. plötzlich, ohne Übergangskontraktionen, in einen ausgeprägten, echten Tetanus über, dessen Höhe über 50 mm betrug (also Überschreitung der grössten rhythmischen Kontraktionen: über 67 %).

Beispiel 3: Eine Herzspitze aus einem gut arbeitenden Froschherzen leistete bei 200 S. E. (Schwellenreiz) regelmässige rhythmische Kontraktionen (während dieser Reizung nahm die Kontraktionshöhe unter Treppenerscheinung von 22 bis zu 25 mm zu). Bei der Reizung mit 250 S. E. ging es nach 3 rhythmischen Kontraktionen ganz plötzlich, unter Superposition der Kontraktionen, in einen echten Tetanus über, dessen Verkürzung die grösste Höhe der rhythmischen Kontraktion (28 mm) um 15 mm (53 %) überschritt; aus diesem Tetanus ging es bei Fortsetzung der Reizung nach gewisser Zeit allmählich wieder in die regelmässig rhythmischen Kontraktionen über, indem zugleich die Kontraktionshöhe abnahm. Bei 270 S. E. geriet der Herzmuskel von Anfang der Reizung an in eine noch

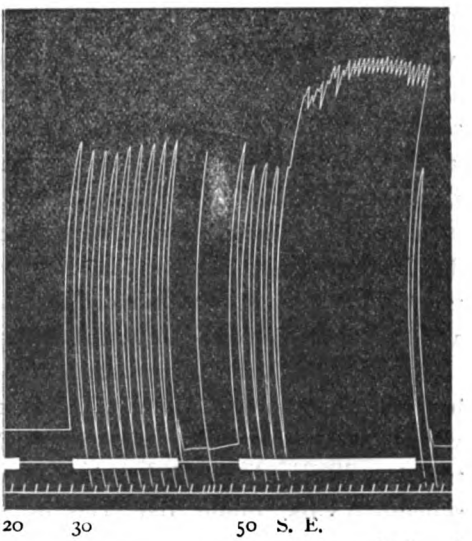


Fig. 8 Kurve CLXV. Z. T. 20° C. Zeit 1/5 Sek. Echter Tetanus des normalen Herzmuskels. Die rhythmischen Kontraktionen gehen während des Verlaufs einer einmaligen Tetanisierung ganz plötzlich in einen echten Tetanus über.

stärker ausgeprägte Superposition und Tetanus (über 46 mm, und darüber konnte ich nicht registrieren, da die Schreibspitze den Rand des Registrierpapiers überschritt).

Beispiel 4: Eine gesunde Herzspitze führte durch den Schwellenreiz von 30 S. E. ohne Treppenerscheinung eine Reihe von charakteristischen rhythmischen Kontrakti nen (38 mm) aus. Bei der Tetanisierung mit 50 S. E. verfiel der Herzmuskel, während des Verlaufes der Reizung, ganz plötzlich nach 4 rhythmischen Kontraktionen in einen echten Tetanus (50 mm) unter Superposition, die sich direkt an das Maximum der 5. Kontraktion anschloss. (Zunahme der Kontraktionshöhe: 12 mm = 32 %). (Fig. 8).

3.) Einfluss des zeitlichen Ablaufs, der Ermüdung und Absterbung auf die Tetanisierbarkeit; — Verwendbarkeit meiner Methode.

Es ist eine bekannte Tatsache, dass ein abgeschwächter oder absterbender Herzmuskel durch Induktionsströme leicht in den Tetanus versetzt werden kann. Meine weiteren Versuche, in welchen die Wirkungen der pharmakologischen Agentien (besonders deren Einfluss auf die Tetanisierbarkeit) in verschiedenen Konzentrationen an der isolierten Herzspitze studiert wurden, dauerten in den meisten Fällen ca. 1 — $1^1/_2$ Stunden. Es ist also notwendig, zur Kontrolle zu beobachten, welche Einflüsse zeitlicher Ablauf, insbesondere häufige Anwendung der tetanischen Reize usw. auf die Erregbarkeit, Rhythmizität besw. Tetanisierbarkeit und Kontraktilität ausüben, und ob die Methode überhaupt für solch langandauernden Versuch verwendbar ist.

Direkt nach der Ausschneidung sind im Allgemeinen Erregbarkeit, Rhythmizität und Kontraktilität gering, sodass durch starke, aber wenig-überschwellige Reize schon tetanische Kontraktion von geringer Exkursion hervorgerufen werden kann (wahrscheinlich als Folge der Durchschneidung). Diese Qualitäten nehmen mit der Zeit mehr und mehr zu und erreichen gewöhnlich 10 — 15 Minuten nach der Ausschneidung ihren maximalen Wert.

Das Verhalten des Herzmuskels den tetanisierenden Reizen gegenüber, das von dem Grade der Rhythmizität des betreffenden

Gewebes abhängt, bleibt bei dem gesunden Präparate lange Zeit ($1^1/_2$ Stunden oder noch länger) hindurch fast unverändert, sodass bei jeder Prüfung der Rhythmizität bezw. Tetanisierbarkeit, die in Abständen z. B. von 10 — 15 Minuten stattfindet, fast immer dasselbe Resultat wie zu Beginn des Versuches erhalten wird. So sieht man auf der Tabelle (Fig. 9), in welcher die Prüfungsresultate mit Hilfe von Kurven auf der Abszisse der Zeit graphisch dargestellt wurden, dass die die 5

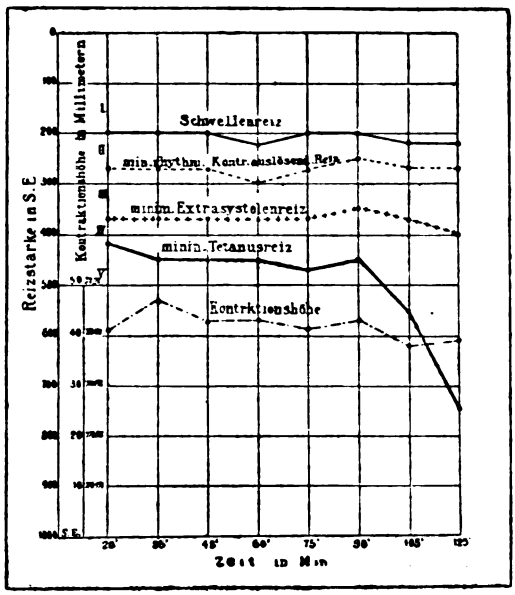


Fig. 9. Kurve XCII. Z. T. 20° C.
Einfluss des zeitlichen Ablaufs auf die Erregbarkeit, Tetanisierbarkeit und Kontraktilität des gesunden Herzmuskels.

Abschnitte (s. S. 154) begrenzenden Kurven im Grossen und Ganzen ihren Parallelismus mit der Abszisse beibehaltend verlaufen, wenn auch stellenweise kleine Schwankungen auftreten. Erst in weiter fortgeschrittenem Stadium sinkt die Erregbarkeit und nur allmählich herab; und dementsprechend auch die Tetanisierbarkeit.

Auch die Kontraktionshöhe[1] bleibt bei dem gesunden Herzmuskel lange Zeit fast unverändert, sodass auf der Tabelle die Kurve, welche die Spitzen der reproduzierten Kontraktionshöhe verbindet, zu den übrigen mit der Abszisse parallel läuft. Im

1) Die häufig wiederholte Tetanisierung bewirkt zuweilen, wie bei der Bowditch'schen Treppenerscheinung, eine allmähliche Zunahme der Kontraktionshöhe des Herzmuskels, sodass die Höhe der zugenommenen Kontraktion die der anfänglichen weit überschreiten kann. Die Treppe kann auch bei den durch einmalige Tetanisierung ausgelösten rhythmischen Kontraktionen auftreten. Dies ist aber nicht immer der Fall und in vielen Fällen bleibt die Kontraktionshöhe fast unverändert. Es wurde also in meinen Versuchen als eigentliche Kontraktionshöhe des Herzmuskels im jeweiligen Zustande diejenige Kontraktion (u. zw. die erste) aufgenommen, welche nach einer Pause von einigen Minuten durch Schwellenreize hervorgerufen wurde.

fortgeschrittenen Stadium sinkt sie freilich mehr oder weniger ab.

Unter Beobachtung der oben erwähnten besonderen Vorsichtsmassregeln halte ich es für sicher, dass die gesunde ausgeschnittene Herzspitze lange Zeit hindurch gut tätig bleibt, ohne ihr Verhalten gegen tetanisierende Reize zu ändern, und dass also diese Methode für meine Zwecke gut verwendbar ist.

Es wurde, zum Vergleich mit der gesunden, das Verhalten der absterbenden Herzspitze aus dem abgeschwächten Herzen des lange Zeit gefangen gehaltenen Frosches beobachtet. Die Muskulatur eines solchen Präparats ist nach dem Ausschneiden im Gegensatz zum gesunden völlig schlaff und atonisch, die Reaktion gegen Reize ganz schwach, — der Herzmuskel stirbt rasch ab. Der Umfang der Rhythmizität, bezw. der Umfang des Abschnitts der regelmässig-rhythmischen Kontraktionen ist in dem letztgenannten Fall natürlich eigentlich geringer, als beim gesunden Herzmuskel. Mit der Zeit verringert sich die Rhythmizität immer mehr, und dementsprechend wird der Herzmuskel immer leichter tetanisierbar, sodass schliesslich die charakteristischen rhythmischen Kontraktionen nicht mehr zu erhalten sind, und dann selbst durch minimale Reize eine tetanische Kontraktion bewirkt wird. So sieht man auf der Tabelle, dass vier Kurven, die die fünf Abschnitte begrenzen, mit der Zeit konvergieren, wobei die Kurve für die minimalen Tetanusreize immer höher steigt. Die Erregbarkeit nimmt für gewöhnlich mit der Zeit mehr oder weniger ab, aber nicht immer, und sie kann lange Zeit ast unverändert bleiben, trotz starker Veränderung der anderen Qualitäten. Die Höhe der Kontraktion nimmt natürlich mit Zunahme der Tetanisierbarkeit sehr rasch ab. (Vgl. Fig. 23 u. 25).

Es muss hier noch erwähnt werden, dass man es zuweilen mit Präparaten zu tun hat, deren Rhythmizität, trotz mancherlei Vorsichtsmassregeln, von Anfang an sehr gering oder sogar schon ganz verloren gegangen ist, während die Kontraktilität gut erhalten bleibt. Also ist das Erlöschen der Rhythmizität nicht immer von einer starken Abnahme der Kontraktilität begleitet.

4.) Einfluss der Temperatur auf die Tetanisierbarkeit.

Cyon (1866, l. c., S. 29) beobachtete, dass elektrische Reizung einer Stelle am Sinus venosus (auch Schelske, 1860,[1]) Vagusreizung) des in Wärmestillstand sich ruhenden Herzens, welche am mässig temperierten Herzen einen Stillstand hervorruft, einen vollkommenen Tetanus des Herzens auszulösen vermag. Cyon ist der Ansicht, dass es sich dabei um eine Ausschaltung der hemmenden Apparate handelt. Bornstein (1906, l. c., S. 361) schreibt aber diesen Wärmetetanus des Herzens einer Beschleunigung des optimalen Rhythmus der Reize für die Bowditch'sche Treppe zu.

Langendorff (1884, l. c., S. 38) ist der Meinung, dass Wärme nicht nur die die Erregbarkeit des Herzmuskels steigert, sondern ihn auch erregt.

Es wurden in meinen Versuchen auch die durch Temperaturänderung verursachten Veränderungen der Tetanisierbarkeit des isolierten Herzmuskels beobachtet. Bei niedriger Temperatur (z. B. 10° C.) ist die Tetanisierbrakeit des Herzmuskels so gering, dass er erst durch stärkere oder sehr starke Reize in tetanische Kontraktion versetzt werden kann. Diese Tetanisierbarkeit wird umso geringer, je weiter die Temperatur herabgesetzt wird, sodass schliesslich selbst die stärksten Reize einen vollgebildeten Tetanus auszulösen nicht mehr imstande sind. Bei sehr niedriger Temperatur (etwa 5° C. oder darunter) wird es unmöglich, die Tetanisierbarkeit zu bestimmen, weil der Charakter der Tätigkeit des Herzmuskels bei solch niedriger Temperatur von der Norm stark abweicht und der Herzmuskel sehr träge und inkonstante Kontraktionen ausführt. Bei Steigerung der Temperatur nimmt die Tetanisierbarkeit mit gleichzeitiger mässiger Zunahme der Erregbarkeit anfangs rasch, dann langsamer (bis gegen 20° C.) zu. Jene herabgesetzte Tetanisierbarkeit bei niedrigeren Temperaturen hängt also zum Teil von der verminderten Erregbarkeit des Gewebes ab. Bei weiterer Steigerung der Temperatur (z. B. 30 — 40° C.) wird die Rhythmizität sehr gering und kann unter Umständen schliesslich fast vollständig verloren gehen. Es wird dann bereits durch schwache oder sogar schwellige Reize eine tetanische Kontraktion hervorgerufen. Diese verminderte oder verlorene Rhythmizität kehrt durch Wiederherabsetzung der Temperatur zurück, indem die Tetanisierbarkeit wieder herabsinkt. Die durch Wärme abgefallene Kontraktionshöhe wird dabei wieder höher (Fig. 10).

---

1) Schelske, Über die Veränderungen der Erregbarkeit des Nervens durch die Wärme. 1860. Cit. aus Cyon's ‚Die Nerven des Herzens.', S. 29.

Die weitere Erhöhung der Temperatur über diese Grenze (also z. B. 45° C.) wirkt auf die Rhythmizität und Kontraktilität des Herzmuskels vielmehr erregend. Die regelmässig-rhythmischen Kontraktionen treten in einer sehr schnellen Folge unter Zunahme der Kontraktionshöhe wieder deutlich auf, und zwar umso ausgeprägter, je höher die Temperatur gesteigert wird, sodass schliesslich selbst die stärksten Reize nicht mehr eigentliche tetanische Kontraktionen hervorzurufen imstande sind. Diese Herabsetzung der Tetanisierbarkeit ist aber zum Teil dem Sinken der Erregbarkeit des Gewebes zuzuschreiben, die in fortgeschrittenem Versuchsstadium eintritt. Doch lässt sich die Zunahme der rhythmischen Tätigkeit deutlich erkennen.

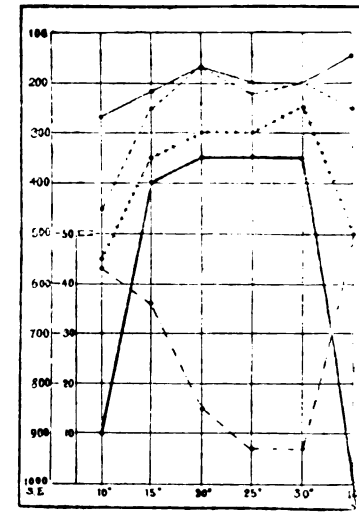


Fig. 10. Kurve XXX.
Einfluss der Temperatur.

IV. Über die Beeinflussung der Tetanisierbarkeit, Kontraktilität und Erregbarkeit des Herzmuskels durch verschiedene pharmakologische Agentien.

Ich stellte weiterhin eine Reihe von Untersuchungen an, über den Einfluss verschiedener chemischer Agentien auf die Tetanisierbarkeit und Tetanusbildung des Herzmuskels mit Rücksicht auf das Verhalten der Erregbarkeit und Kontraktilität in verschiedenen (immer doppelt gesteigerten) Giftkonzentrationen und auf den Folgezustand des Herzmuskels nach der Entfernung des Giftes.

1.) Einfluss der spezifischen Herznervengifte, des Muskarins und Atropins.

a) Muskarin.

Bekanntlich bewirkt das Muskarin am Froscherzen einen vollständigen, diastolischen Stillstand des ganzen Herzens, der aber durch direkte chemische, mechanische oder elektrische Reizung des Ventrikels unterbrochen werden kann. (Wirkung auf den

durch Abklemmen von den Vorhöfen isolierten Ventrikel. s. a. Cushny, 1893,[1]) und Gaskell, 1882.[2])

Als Hauptwirkungen auf das Herz werden negativ chronotrope, inotrope und dromotrope Wirkungen hervorgehoben.[3]) In Bezug auf die bathmotrope Wirkung soll nach Bowditch (1871)[4]) und Cushny die Erregbarkeit des Ventrikels bei der Muskarinvergiftung unverändert bleiben, während die Stärke der Kontraktionen bei elektrischer Reizung sehr geschwächt ist.

Über den Sitz der Muskarinwirkung äussert Schmiedeberg[5]) die Ansicht, dass das Muskarin nicht direkt auf die sich rhythmisch kontrahierende Herzmuskelsubstanz wirke, sondern auf andere, von dieser verschiedene Gebilde, die man notwendig physiologisch als nervöser Natur (N. vagus) annehmen muss.

Frank (1899)[6]) gibt an, dass er bei gleichzeitiger elektrischer Reizung des Sinus venosus und des Ramus cardiacus n. vagi am Froschherzen einen echten Tetanus beobachtet hätte, der unter Superposition durch Verschmelzung mehrerer Einzelzuckungen entstanden sei. (Auch Rouget, 1894,[7]) durch gleichzeitige Vagus-Ventrikelreizung.)

Walther (1899,[8]) kam, unabhängig von Frank, durch eine Reizung der Scheidewandnerven[9]) des Froschherzens zu demselben Ergebnis und stellte fernerhin fest, dass auch Muskarin die refraktäre Periode verkürzt und das Herz in einen echten Tetanus versetzbar macht. Dieser Autor ist der Ansicht, dass Muskarin und Vagusreizung dabei auf dieselben lokalen Apparate einwirken.

Rhodius und Straub (1905)[10]) nehmen an, dass der Muskarintetanus auf eine Vertiefung der Bowditch'schen Treppe zurückzuführen sei.

Die Angaben der verschiedenen Autoren über die Wirkung des Muskarins auf das Herz weichen zuweilen sehr voneinander ab. Das scheint von der Art, Reinheit und dergl. des jeweilig

---

1) Cushny, Über die Wirkung des Muskarins auf das Herz. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1893 Bd. 31, S. 432.

2) Gaskell, On the rhythm of the heart of the frog and on the nature of the action of the vagus nerve. Phylosophical transaction of the Royal Society. 1882, Vol. 173.

3) Übersicht über die Literatur und Schlussfolgerungen der Beobachtungen vgl. die Arb. Cushny's sowie auch Heinz's ‚Exp. Path. u. Pharm.' Bd. I. S. 1045.

4) Bowditch, Über die Eigentümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. Ber. d. Verh. d. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig. 1871. Math.-physik. Klasse.

5) Schmiedeberg, Grundriss der Pharmakologie. 7. Aufl., 1913, S. 183.

6) Frank, Gibt es einen echten Herztetanus? Zeitschr. f. Biol. 1899, Bd. 38, S. 300.

7) Rouget, Archives de physiologie. 1894, Tom. VI, pag. 391. Vgl. auch Walther's Abhandlung, S. 602.

8) Walther, Zur Lehre vom Tetanus des Herzens. Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol. 1899. Bd. 78, S. 597.

9) Vgl. Hofmann's ‚Über die Funktion der Scheidewandnerven des Frosches.' Archiv f. d. ges. Physiol. 1895, Bd. 60, S. 139. Vgl. auch Fig. 28 meiner Abhandlung (S. 213).

10) Rhodius und Straub Studien über die Muskarinwirkung am Froschherzen bei erhaltenem Kreislauf, bes. ü. d. Natur des Tetanus des Herzens im Muskarin-

angewendeten Präparats abhängig zu sein. In meinen Experimenten konnte ich das Fliegenpilzmuskarin nicht anwenden. Ich musste ein künstliches Muskarin[1] benützen, das jedoch die auf das Herz typische Muskarinwirkung zeigte und in meinen Versuchen, wenigstens in Hinsicht auf die Tetanusbildung, dieselben Ergebnisse zeitigte, die anderwärts mit dem Muskarin aus Fliegenpilz erzielt wurden.

Schon in niederer Konzentration (z. B. 0,0025 %) ist die Wirkung des Muskarins deutlich. Die Kontraktionshöhe wird beträchtlich herabgesetzt und die Tetanisierbarkeit gesteigert. Diese Erscheinungen treten mit der Steigerung der Giftkonzentration immer deutlicher hervor, sodass in gesteigter Konzentration die Exkursion der einzelnen Kontraktionen sehr klein wird, aber die letzteren sehr leicht unter Superposition tetanisch werden können. Die Reagierbarkeit erfährt, trotz starker Abschwächung der Kontraktion keine besondere Abnahme, ja, es wurde in einzelnen Fällen, bei höheren Giftkonzentrationen, eine Steigerung beobachtet. Da, während die Erregbarkeit unverändert bleibt, die Tetanisierbarkeit mit der Steigerung der Giftwirkung allmählich zunimmt, so wird der Umfang der die rhythmischen Kontraktionen bewirkenden Reizstärke, entsprechend der Abnahme der Rhythmizität des Herzmuskels, immer mehr beschränkt. Diese beträchtlichen Veränderungen des Verhaltens des Herzmuskels gegen tetanisierende Reize

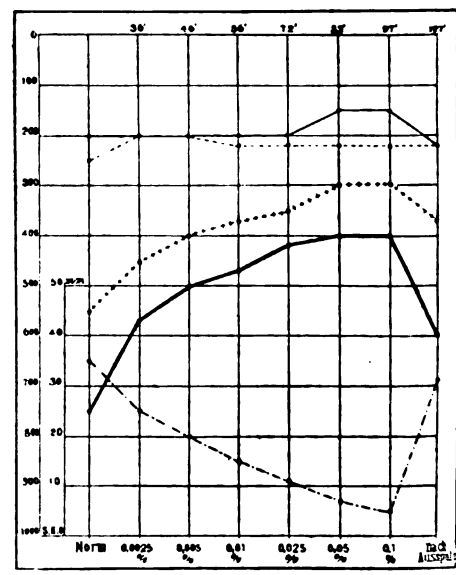


Fig. 11. Kurve CII. Z. T. 19° C. Einfluss des Muskarins.

zustand usw. Archiv f. d. ges. Physiol. 1905, Bd. 110, S. 492.

1) Muskarin artif. gar., bezogen von Dr. G. Gruebler & Co.

sind nicht die Folge einer Absterbung des Gewebes, sondern müssen der spezifischen Wirkung des Muskarins zugeschrieben werden. Denn nach der Entfernung des Giftes durch wiederholtes Ausspülen wurde die beeinträchtigte Kontraktilität und Rhythmizität, wenn auch nicht bis zum normalen Wert, so doch in beträchtlichem Umfang wieder verstärkt (Fig. 11).

Deutliche Neigung zur Superposition der Kontraktionen bei Muskarinvergiftung wurde auch in meinen Versuchen beobachtet. Dazu möchte ich hier einen sehr günstigen Beobachtungsfall mitteilen:

Eine Herzspitze aus einem gesunden Herzen, welche ihre Reizschwelle in 80 S. E. fand, führte zwischen 90 und 200 S. E. regelmässig-rhythmische Kontraktionen (46 mm) aus; mit 220 und 250 S. E. wurden als Übergang zum Tetanus rhythmisch-tonische Kontraktionen ausgelöst; Reizung mit 270 und 300 S. E. bewirkte eine glatte, aus einfacher Verschmelzung der rhythmischen Kontraktionen bestehende tetanische Kontraktion. Durch jede Tetanisierung stieg die Höhe der Kontraktion stufenweise unter einer Art Bowditch'scher Treppe von 46 mm (einzelne oder rhythmische Kontraktionen) bis auf 56 mm (Tetanus).

Nach Zusatz des Muskarins zu 0,0125 % sank die Höhe der einzelnen, sowie der rhythmischen Kontraktionen bis auf 31—36 mm herab, ohne Abnahme der Erregbarkeit, sodass die Reizschwelle in 70 S. E. blieb. Die Auslösung der rhythmischen Kontraktionen geschah zwischen 90 und 200 S. E. diesmal nicht unter Treppenerscheinung. Bei Reizung mit 220 S. E. geriet der Herzmuskel in eine vorübergehende Superposition und Tetanus und mit der Reizstärke 250 S. E. wurde er unter ausgesprochener Superposition in einen typischen, glatten, echten Tetanus versetzt, dessen Höhe 54 mm betrug und die normale Kontraktioshöhe um 8 mm überschritt. Dieser Tetanus ging nach einer Dauer von 31 Sekunden ganz plötzlich unter beträchtlicher Höhenabnahme (21 mm) wieder in rhythmische Kontraktionen (32 mm) über. Durch weitere Einwirkung des Muskarins wurde die Höhe der Kontraktion stärker beeinträchtigt, die Superposition aber deutlicher ausgeprägt. Es soll hier besonders hervorgehoben werden, dass die Superposition, die vor der Vergiftung ganz fehlte,

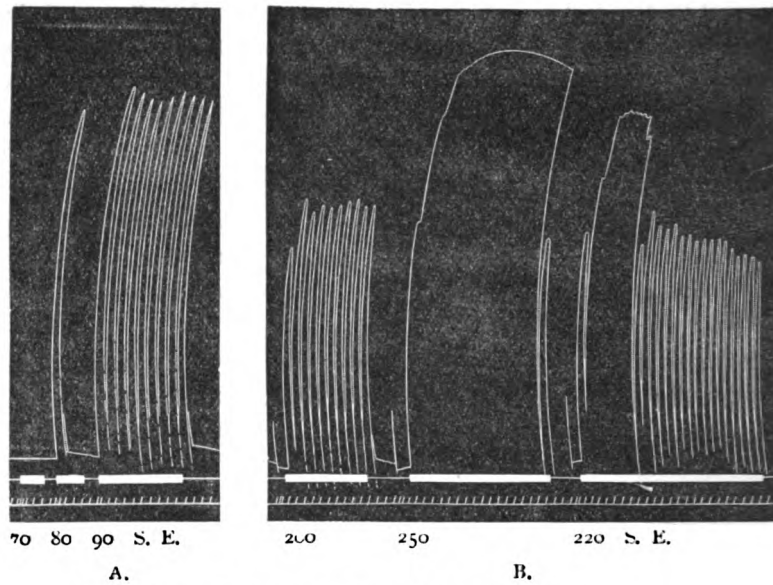


Fig. 12. Kurve CXXXIX. Z. T. 20° C. Zeit $^1/_5$ Sek.
Echter Herztetanus unter schwacher Muskarinwirkung, welcher die normalen rhythmischen Kontraktionen überschreitet.
A: norm. Kontr. vor d. Vergiftung.
B: ausgeprägter, glatter, echter Tetanus nach Muskarinvergiftung (0,0125 %), und dessen ganz plötzlicher Übergang in die rhythmischen Kontraktionen.

in diesem Falle durch schwache Muskarinvergiftung, unter Verschwinden der vorhandenen Treppenerscheinung, leichter und in ausgeprägterer Weise auslösbar gemacht wurde (Fig. 12). Eine ähnliche Erscheinung wurde auch bei schwacher Chloralhydratvergiftung beobachtet (vgl. S. 188).

b) Atropin.

Wie allgemein anerkannt, besteht die Wirkung des Atropins auf das Herz darin, dass es die Endigungen der Hemmungsnerven lähmt, sodass nach Applikation von kleinen Mengen des Giftes elektrische Reizung der Vagusfasern am Halse oder des blossgelegten Sinus venosus bei Fröschen nun keine Wirkung mehr zeigt. Auch besitzt das Atropin (in kleiner Dosierung appliziert) die Fähigkeit die Wirkung des Muskarins völlig zu beseitigen, sodass alle durch Muskarin gestörten Tätigkeiten des Herzens durch Atropin bis zur Norm wiederhergestellt werden können.

Walther (l. c., S. 612) beobachtete die antagonistische Wirkung des Atropins gegen das Muskarin am Froschherzen und kam zu dem Schluss, dass „die durch Muskarin erzeugte Fähigkeit des Ventrikels zu Superposition und Tetanus durch

Atropin aufgehoben wird." Er berührte aber die Frage des Einflusses des Atropins auf die Rhythmizität bezw. Tetanisierbarkeit des normalen Herzmuskels nicht.

Bornstein (1906)[1] ist der Ansicht, dass das Atropin die Bowditch'sche Treppe aufhebt und den optimalen Rhythmus der Reize verlangsamt.

Nach den Untersuchungen von Harnack und Hafemann (1883)[2] werden die Hemmungsvorrichtungen gelähmt, wenn das Froschherz von einer Blutflüssigkeit durchströmt wird, welche auf 50 ccm 1/50 mg Atropin enthält (0,00004 %). Mengen von 2—5 mg (0,004—0,01 %) wirken noch nicht deutlich auf den Herzmuskel; nur zuweilen macht sich eine geringe Abschwächung der Herztätigkeit bemerkbar.

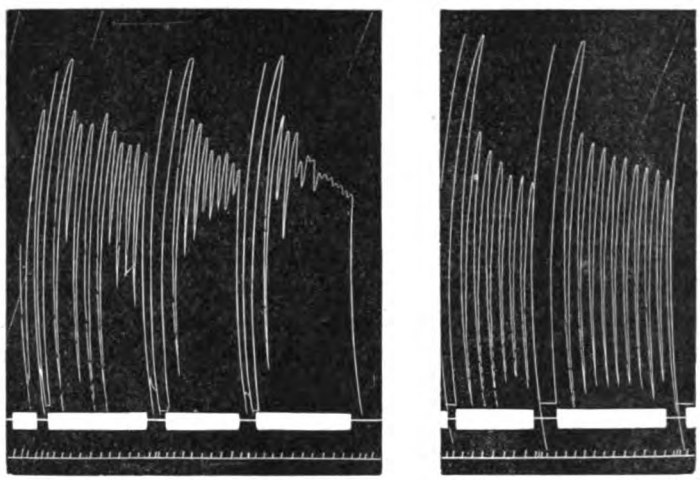
In meinen Versuchen wurde zuerst der eigentliche Einfluss des Atropins auf die charakteristischen Eigenschaften des Herzmuskels studiert und dann die Beziehung zwischen Muskarin- und Atropinwirkung beobachtet.

Das Atropin fängt schon in der sehr starken Verdünnung von 0,001 — 0,0005 % an, die Tetanisierberkeit herabzusetzen und macht schliesslich, nach mässiger Steigerung der Konzentration, den Herzmuskel vollkommen zum Tetanus unfähig. Eine Herzspitze z. B., die vor der Anwendung des Giftes durch die Reizstärke von 500 S. E. in eine tetanische Kontraktion versetzt werden konnte, vermochte schon bei Steigerung der Konzentration auf 0,0025 % keine eigentliche tetanische Zusammenziehung mehr zu leisten. Bei einer Konzentration von 0,005 % wurde sie sogar der Fähigkeit beraubt Extrakontraktionen auszuführen, sodass selbst durch stärkste tetanisierende Reize nur regelmässig-rhythmische Kontraktionen von normalem Charakter hervorgerufen wurden. Dies ist nie eine Folge der Herabsetzung der allgemeinen Reagierbarkeit des Gewebes, weil dieselbe in solcher Konzentration nicht herabgesetzt bleibt. Erst bei weiter gesteigerter Konzentration sinkt die Reizbarkeit etwas ab. In diesem Stadium der Atropinwirkung ist also der Umfang der Reizstärke für die Auslösung der rhythmischen Kontraktionen sehr beträchtlich erweitert. Auch das kann nicht als Folge der Gewöhnung an die Reizung erklärt werden, weil durch wiederholte Ausspülung des Gewebes mit atropinfreier Ringer-Lösung die verlorengegangene Fähigkeit zum Tetanus wiederhergestellt wird. Es muss also diese merkwürdige Veränderung inbezug

1) Bornstein, l. c. I. Mitteilung, S. 356.

2) Harnack u. Hafemann, Pharmakologische Studien am isolierten Froschherzen, mit besonderer Berücksichtigung des Atropins und des Kupfers. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 17, S. 145.

auf die Tetanisierbarkeit auf eine spezifische Wirkung des Atropins zurückgeführt werden. Was nun die Kontraktilität angeht, so hat sich bei meinen Beobachtungen gezeigt, dass in derjenigen Konzentration, in welcher angewandt das Atropin diese merkwürdige Veränderung in der Tetanisierbarkeit bewirkt, die Kontraktionsgrösse fast garnicht beeinflusst wird (Fig. 13, 14).



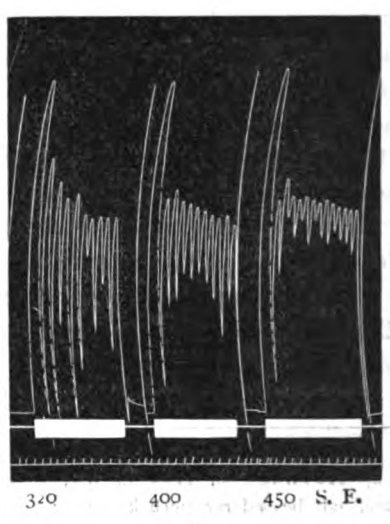


Fig. 13. Kurve LXXXVIII.
Z. T. 18° C. Zeit 1/8 Sek.
Einfluss des Atropins.
A: vor der Vergiftung.
B: nach der Atropinisierung (0,005 %), der Herzmuskel ist vollkommen nicht-tetanisierbar gemacht.
C: nach der Ausspülung des Atropins, der Herzmuskel ist wieder tetanisierbar gemacht, wie vor der Vergiftung.

Gelegentlich der Erwähnung dieser charakteristischen Wirkung des Atropins soll hier betont werden, dass die eben geschilderte, zum Tetanus unfähig machende Wirkung des Atropins von dem Zustand des Herzmuskels abhängt und nur am ganz gesunden Herzmuskel beobachtet werden kann. Bei nicht gesunden Präparaten hingegen, in welchen der Umfang der rhythmischen Tätigkeit gegenüber den tetanisierenden Reizen sehr gering oder sogar, zuweilen trotz gut erhaltener Kontraktilität, von Anfang an gänzlich verloren gegangen ist, setzt das Atropin die Tetanisierbarkeit nur in unvollkommener Weise herab oder es bleiben die sonst ausreichend wirksamen Dosen (0,0125 — 0,025 % z. B.) wirkungslos (Vergl. auch die Atropinwirkung bei Vergiftung mit Narcotica, S. 190, 195).

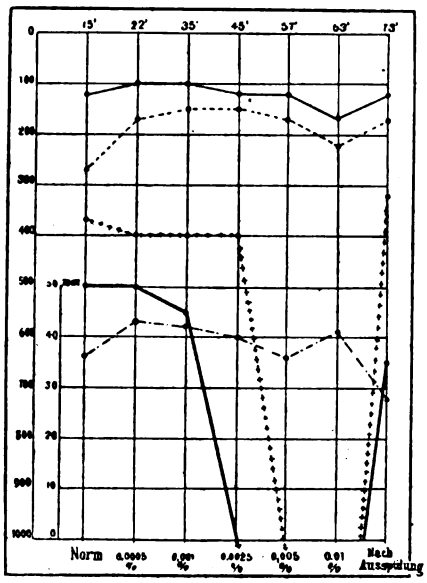


Fig. 14. Kurve LXXXVIII. Z.T. 18° C. Einfluss des Atropins.

Bei den Versuchen über die antagonistische Wirkung des Atropins gegen das Muskarin wurde gefunden, dass die durch Muskarin in hohem Grade gesteigerte Tetanisierbarkeit durch Zusatz von geringen Mengen Atropin (0,0025 — 0,005 %) prompt wieder herabgesetzt und der Herzmuskel durch die Wirkung des Atropins weiter vollständig untetanisierbar gemacht wird. Die herabgesetzte Kontraktilität wird wieder bedeutend erhöht. Die Erregbarkeit erfährt dabei keine besondere Veränderung. Nach der Ausspülung der Gifte tritt die verschwundene Fähigkeit zur Tetanusbildung wieder auf.

Es bleibt noch die Frage zu lösen, ob das Maskarin nach der Atropinanwendung wirksam ist. Die Antworten der verschiedenen Autoren auf diese Frage stimmen nicht überein und

das scheint mir von der Intensität der Wirkung der beiden Gifte abzuhängen. Nach Walther's Beobachtung ist das Muskarin nach Atropinapplikation unwirksam. Auch in meinen Versuchen beobachtete ich, dass nach ausreichender Atropinwirkung eine Steigerung der Tetanisierbarkeit durch Muskarinzusatz nicht möglich ist. Wenn aber die Atropinwirkung noch nicht so weit fortgeschritten ist, und z. B. die Fähigkeit zur Reaktion durch Extrakontraktionen noch erhalten blieb, so konnte eine deutliche Zunahme der Tetanisierbarkeit noch eintreten.

2.) Einfluss der Herztonica.

a) Kampfer.

Der Kampfer ist ein echtes Herzanalepticum und spielt in praktischer Anwendung bei akuter Herzschwäche die wichtigste Rolle. Aus der Tatsache, dass bei Kampferwirkung weder Muskarinwirkung, noch Vagus- oder Sinus-Reizung einen Herzstillstand nach sich zu ziehen vermögen, und dass anderseits der Kampfer den Muskarinstillstand des Froschherzens aufhebt und dieses erneut in rhythmische Tätigkeit versetzt, schliessen Harnack und Witkowsky (1876)[1], dass der Kampfer den Herzmuskel in Erregung versetzt. Das wurde auch von Wiedemann (1877)[2] bestätigt.

Nach Gottlieb (1901)[3] ändert Kampfer an der normalen Leistung der einzelnen Systolen nichts; bei einem pathologischen Versagen des Herzens steigert er aber die Anspruchsfähigkeit oder Erregbarkeit, sodass das Herz zu neuen Leistungen fähig wird (auch Seligmann, 1905,[4]).

Boehme (1905)[5] beobachtete, dass der Kampfer imstande ist, die durch Chloralhydrat geschwächte Herztätigkeit wieder zu verstärken und auch das durch dieses Mittel zum Stillstand gebrachte Herz zu neuer Tätigkeit zu bringen. Er schliesst daraus, dass der Kampfer auf die reizerzeugenden Apparate im Herzen wirkt.

Als Kampferlösung benützte ich eine durch wiederholtes Schütteln mit Kampfer gesättigte Ringer-Lösung, die stark nach Kampfer roch. Die charakteristischen Erscheinungen bei der Kampferwirkung auf den Herzmuskel bestehen in der Steigerung aller Qualitäten der Funktionen, nämlich der Erregbarkeit, der Rhythmizität und der Kontraktilität.

---

1) Harnack und Witkowsky, Pharmakologische Untersuchungen über das Physostigmin und Kalbarin. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 427.

2) Wiedemann, Beiträge zur Pharmakologie des Kampfers. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 6, S. 222.

3) Gottlieb, Herzmittel und Vasomotorenmittel. Verh. d. XIX. Kongr. f. Inn. Med. Wiesbaden. 1901. Zit. aus Heinz's Beschreibung S. 960.

4) Seligmann, Zur Kreislaufswirkung des Kampfers. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 333.

5) Boehme, Über die Wirkung des Kampfers auf das durch Chloralhydrat vergiftete Froschherz. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 346.

Die Beobachtungsresultate stimmen aber nicht immer ganz überein, indem die anregende Wirkung, bald in einer Qualität sehr beträchtlich, bald in der anderen unbedeutend auftritt. Die Erregbarkeit z. B. wird in einem Falle ansehnlich erhöht, während sie in einem anderen nur wenig zunimmt. Auch die Steigerung der Rhythmizität und Kontraktilität fällt je nach dem Falle verschieden stark aus. (Eine tetanusbefördernde Wirkung wurde nicht beobachtet). Die Kontraktionshöhe (auch die Erregbarkeit) wird bei gesteigerten Konzentrationen (z. B. über 1/20 Sättigung) vielmehr herabgesetzt.

Diese Variation der Versuchsresultate ist auf den Zustand der dem Versuch unterworfenen Herzspitze zurückzuführen. Am ganz gesunden Herzmuskel, welcher hohe Erregbarkeit und umfangreiche Rhythmizität zeigt und kräftige Kontraktionen ausführt, machen sich günstige Wirkungen des Kampfers im Allgemeinen nicht bemerkbar. Am abgeschwächten oder absterbenden Exemplare dagegen, in welchem die Erregbarkeit nicht so hoch, die Rhythmizität bezw. der Umfang der Reize für die Auslösung der rhythmischen Kontraktionen klein und die Kontraktionsexkursion gering ist, wird die analeptische Wirkung des Kampfers hinreichend entfaltet, sodass jede der genannten Wirkungen mit dem Steigern der Kontraktion beträchtlich verstärkt wird. Ein Beispiel von typischer Kamferwirkung gibt der in Fig. 15 angegebene Beobachtungsfall. Da die Herabsetzung der Tetanisierbarkeit unter gleichzeitiger Steigerung der Erregbarkeit geschieht, so handelt es sich hier also um eine wahre Erregung der Rhythmizität des Herzmuskels. Die ganze

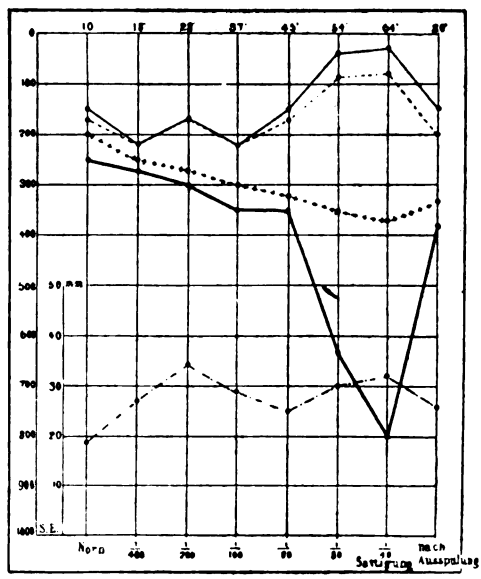
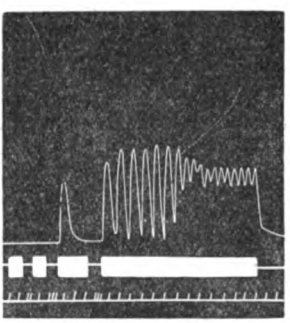


Fig. 15. Kurve LX. Z. T. 18° C.
Einfluss des Kampfers.

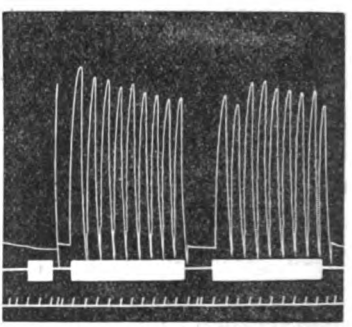
Erscheinung steht im geraden Gegensatze zu der Einwirkung der tetanusbefördernden Substanzen (Muskarin, Narkotica, s. u.). Als sicherer Beweis dafür, dass diese merkwürdigen Veränderungen der Tätigkeiten des Herzmuskels in der Tat eine Folge der anregenden Wirkung des Kampfers ist, dient die Tatsache, dass Erregungszustände aller Art durch Ausspülen mit kampferfreier Ringer-Lösung bedeutend herabgesetzt werden.

Es wurde ferner über die wiederbelebende Wirkung des Kampfers eine Beobachtung am absterbenden Herzmuskel gemacht. Wurde nach dem Verschwinden der Rhythmizität unter der Kontraktionsabnahme eine wirksame Menge Kampfer angewendet, so wurde die Erregbarkeit gesteigert, die Kontraktionshöhe über das Doppelte vergrössert und es traten die vorher verloren gegangenen rhythmischen Kontraktionen, unter Herabsetzung der Tetanisierbarkeit, wieder auf. Nach Ausspülung wurde die



120 150 170 S. E.

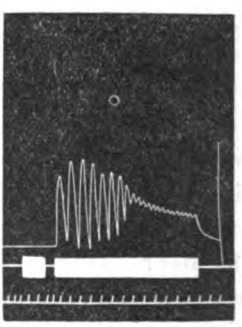
A.



120 150 170 S. E.

B.

Fig. 16. Kurve CVI. Z. T. 21° C.
Zeit $^1/_5$ S. k.
Wiederbelebende Wirkung des Kampfers.
A: vor der Kampferanwendung am absterbenden Herzmuskel.
B: nach der Kampferanwendung ($\frac{1}{40}$ Sättigung).
C: nach der Ausspülung des Kampfers.



120 150 S. E.

C.

Kampferwirkung wieder aufgehoben und es stellten sich wieder die erwähnten typischen Merkmale des absterbenden Herzmuskels ein. (Fig. 16).

Ganz dieselbe wiederbelebende Kampferwirkung wurde auch am mit Chloralhydrat (oder Muskarin) vergifteten Herzmuskel beobachtet.

b) Helleborein.

Nach der Einwirkung von Digitalin leistet der Kammermuskel eine sehr kräftige Zusammenziehung. Dreser (1887)[1] fand (nach der Williams'schen Methode), dass die wesentliche Verlängerung der Kontraktion bei der Helleboreinwirkung in einer Verlangsamung der Dauer der Systole bestand und so im Aussehen der Kurve statt des normalen Gipfels sich ein „Plateau" ausbildete (auch Cushny, 1897[2]) am blossgelegten Warmblüterherzen bei Strophantinwirkung).

Als erste Wirkung sah Bock (1898)[3] eine Drucksteigerung, die beim kräftig arbeitenden Herzen weniger beträchtlich, beim schwächer arbeitenden bedeutend ausfiel.

Schmiedeberg[4] unterscheidet an der Muskulatur der Ventrikelwand innere und äussere Schichten, welche ersteren durch Digitalinwirkung in den systolischen, während die letzteren in den diastolischen Zustand versetzt werden. Nach Schmiedeberg stimmt der durch die Digitalisstoffe verursachte diastolische Herzstillstand in seinen äusseren Erscheinungen vollkommen mit den Folgen der Erregung der nervösen Hemmungsvorrichtungen überein. Es handelt sich in der Tat in beiden Fällen um denselben Vorgang (vgl. auch Boehm, 1872,[5]) und Huldschinsky, 1908,[6]).

Straub (1901)[7] beobachtete am Froschherzen, dass Antiarin, welches dem Digitalin ganz analoge Wirkungen besitzt, eine kontinuierliche Abnahme der Erregbarkeit der Herzmuskelzellen bewirkt, die sich periodisch als Verlängerung der refraktären Phase des tätigen Muskels äussert (auch Brandenburg, 1904,[8]); dadurch versucht Straub die Erscheinung der Rhythmushalbierung zu erklären.

Als Repräsentant der Stoffe der Digitalingruppe wurde bei

---

1) Dreser, Über Herzarbeit und Herzgifte. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1888, Bd. 24, S. 236.

2) Cushny, On the action of substances of the Digitalis series on the circulation in animals. Journal of exp. med. 1897, Vol. II, p. 249.

3) Bock, Untersuchungen über die Wirkung verschiededer Gifte auf das isolierte Säugetierherz. Helleborein. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 175.

4) Schmiedeberg, Grundriss der Pharmakologie. 1913, 7. Aufl., S. 308.

5) Boehm, Untersuchungen über die pharmakologische Wirkung der Digitalis und des Digitalins. Archiv f. a. ges. Physiol. 1872, Bd. 5, S. 153.

6) Huldschinsky, Über die herzhemmende Digitaliswirkung. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58, S. 413.

7) Straub, Über die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen, suspendierten Froschherzen. Archiv f. exp. Path. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 41, S. 346.

8) Brandenburg, Die Wirkung von Digitalis auf das Herz. Verh. d. Physiol. Gesellsch. zu Berlin. Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1904, S. 384.

meinen Versuchen Helleboreïn in Anwendung gebracht. Die Erscheinungen bei der Helleboreïnwirkung sind im Grossen und Ganzen dieselben wie bei der Kampferwirkung, doch weichen sie von dieser in einzelnen Punkten, besonders bezüglich der Kontraktionszustände, qualitativ und quantitativ ab. Es lässt sich schon in geringer Konzentration (z. B. 0,0005 %) seine anregende Wirkung nachweisen und das Maximum wird bald (bei 0,005 %) erreicht.

Die Erregbarkeit wird durch Helleboreïnwirkung mit der Zunahme der Konzentration ein wenig gesteigert. Eine derartige erhebliche Zunahme derselben, wie bei der Kampferwirkung, wurde aber nicht beobachtet. Erst in gesteigerter Konzentration (über 0,01 %), in welcher auch die Kontraktionszustände sehr beeinträchtigt werden, sinkt sie rasch herab.

Die Tetanisierbarkeit wird mit der Steigerung der Giftkonzentration immer mehr herabgesetzt, sodass der Herzmuskel bald, selbst mit Hilfe der stärksten Induktionsschläge nicht mehr in eigentliche tetanische Zusammenziehung versetzt werden kann. Die Zunahme der Rhythmizität ist aber beim Helleboreïn, wie das auch beim Kampfer der Fall war, nicht so bedeutend wie beim Atropin. Die herabgesetzte Tetanisierbarkeit wird durch Ausspülung des Giftes wieder erhöht, wenn das Gewebe nicht geschädigt ist (Fig. 17 u. 18).

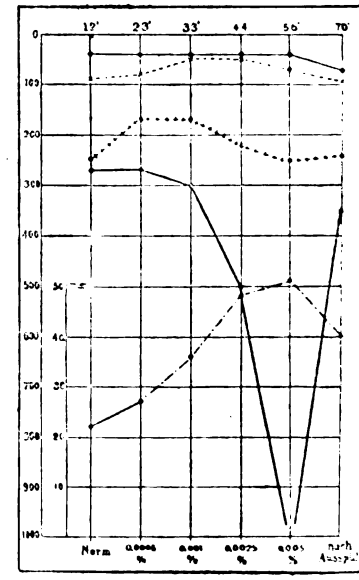


Fig. 17. Kurve LXXVI. Z. T. 20° C. Einfluss des Helleboreins.

Tetanusbefördernde Wirkung wurde am gesunden Herzmuskel nicht beobachtet. Da in meinen Untersuchungen, wie vorher erwähnt, die ausgeschnittene Herzspitze nicht nur in die Giftlösung versenkt, sondern auch ihr Innenraum wiederholt mit der Lösung gespült wurde, so muss angenommen werden, dass dabei alle Muskelfasern, sowohl der inneren, als auch der äusseren Schichten, in gleicher Stärke der Wirkung des Giftes aus-

gesetzt worden sind. Ob das Helleboreïn, bei exocardialer Applikation, denselben zur Tetanusbildung günstigen Einfluss wie bei der Vaguswirkung oder der Muskarinwirkung auf den Herzmuskel ausübt, kann ich hier nicht entscheiden. Diese Frage muss durch weitere eingehende Forschungen, unter Berücksichtigung besonderer Verhältnisse entschieden werden.

Merkwürdige Veränderungen lassen sich in den Kontraktionszuständen beobachten. Die Exkursion der Kontraktion nimmt mit der Steigerung der Giftkonzentration ununterbrochen bis zum Maximum (bei 0,005 %) zu, und erreicht einen ungewöhnlich hohen Wert, der bei der Einwirkung von Stoffen anderer Gruppen nicht zu beobachten ist. Diese beträchtliche Zunahme der Exkursionsgrösse tritt ebenso bei dem gesunden Herzmuskel auf; am auffallendesten ist sie am geschwächten Herzmuskel, dessen Zuckungshöhe z. B. in einem Falle nach geeigneter Helleboreïnwirkung um das 2,3 fache gesteigert wurde. In höheren Konzentrationen (über 0,01 %) nimmt die Kontraktionshöhe aber rasch ab, auch werden

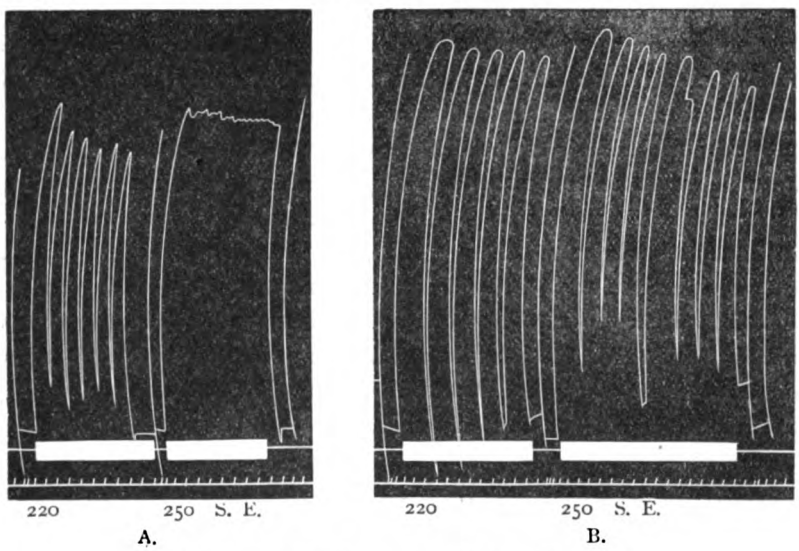


Fig. 18. Kurve LXXI. Z. T. 18° C. Zeit $^1/_5$ Sek.
Wirkung des Helleboreïns.
A: vor der Anwendung.
B: nach der Anwendung (0,01 %), Herabsetzung der Tetanisierbarkeit u. deutliche Abrundung des Gipfels der einzelnen Zuckung.

die Kontraktionen unregelmässig. Diese Erscheinungen sind begleitet von der immer mehr zunehmenden Rückstandskontraktur, welche schon sehr bald in die Dauerkontraktur übergeht.

Nicht weniger bemerkenswert ist die Veränderung des Charakters der Kontraktion bezw. der Form der Zuckungskurve. Die Dauer der einzelnen Kontraktion wird mit dem Wachstum der Exkursion verlängert. Dies hängt in der Tat, wie Dreser und Cushny schon angaben, fast ausschliesslich von der Zunahme der Dauer der Systole und zwar der Zeit ab, während welcher der Herzmuskel in vollkommener Kontraktion verharrt, sodass der normale spitze Gipfel der Kontraktionskurve mehr und mehr abgerundet wird und es schliesslich zur Plateaubildung kommt (Fig. 18).

Ich will hier ferner die sog. Verlängerung der refraktären Periode durch Einwirkung der Digitalisstoffe berücksichtigen. Es ist wahr, dass entsprechend der aktiven Herabsetzung der Tetanisierbarkeit, die refraktäre Periode mehr oder weniger verlägert oder ausgeprägt wird. Es ist aber schwer anzuerkennen, dass die refraktäre Phase hierbei im Straub'schen Sinne (l. c., S. 368.) so beträchtlich verlängert werden soll, denn selbst bei sehr verstärkter Rhythmizität des Herzmuskels werden die rhythmischen Kontraktionen nicht in so langsamem Tempo, mit sehr langer diastolischer Pause, sondern in gewöhnlicher, nur etwas verlangsamter Folge, hervorgerufen. (Vgl. auch die Atropinwirkung). Also ist die Rhythmushalbierung nicht eine Folge der aktiven Verlängerung der refraktären Phase, sondern hängt wahrscheinlich von der Herabsetzung der allgemeinen Erregbarkeit des Kammermuskels oder der Störung im Reizleitungssystem ab.[1] Dafür spricht die Tatsache, dass die Halbierung stets im fortgeschrittenen toxischen Stadium der Digitalinwirkung zustandekommt. (Vgl. auch Apomorphin- u. Cocaïnwirkung).

c) Adrenalin.

Adrenalin, ein die sympathischen Nervenapparate erregendes Gift, ist ein typisches

1) Ganz dieselbe und typische Halbierungserscheinung zwischen Vorhof und Kammer und weiter zwischen Sinus und Vorhof habe ich am Froschherzen bei Chloroformvergiftung beobachtet, bei welcher die refraktäre Periode stark verkürzt und Tetanus befördert wird (s. u.). Also ist die Rhythmushalbierung kein spezifisches Merkmal für die tetanuserschwerende Digitalinwirkung.

Erregungsmittel der Herztätigkeit (Oliver und Schäfer, 1895).[1]) Eine direkte Wirkung des Adrenalins auf das Herz (am isolierten Herz-Lungen-Kreislauf) ist die Beschleunigung und Verstärkung der Herzbewegung, die der Reizung der Nervi accelerantes entsprechen (Gottlieb, 1897 u. 1899).[2]) Diese Wirkung tritt, im Gegensatz z. B. zur Kampferwirkung, auch am gut ernährten und gut schlagenden Herzen ein.

Über den Angriffspunkt des Adrenalins auf Herz und Gefässe hat man noch keine endgültige Auffassung (Vgl. auch Langley, 1905,[3]) und Jacobj, 1911.[4]).

In meinen Versuchen wurde Takamine's Adrenalinchlorid-Lösung (1 : 1000), die vorher auf ihre Wirksamkeit geprüft wurde, angewendet. Bei der Prüfung zeigte es sich, dass die Lösung schon in einer Verdünnung von 1 : 200000) eine vollkommene Mydriasis des enukulierten Froschbulbus nach kurzer Zeit zu verursachen imstande war.

Die Wirkung des Adrenalins auf die charakteristischen Merkmale des Herzmuskels besteht in der Erregung aller Eigenschaften, ähnlich wie bei der Kampferwirkung. Die allgemeine Erregbarkeit wird gesteigert oder bleibt unverändert. Die Rhythmizität wird mässig erregt und dementsprechend die Tetanisierbarkeit herabgesetzt. Eine derartig bedeutende Herabsetzung wie bei der Atropinwirkung wird nicht beobachtet. Die Kontraktilität nimmt hier in geringem Um-

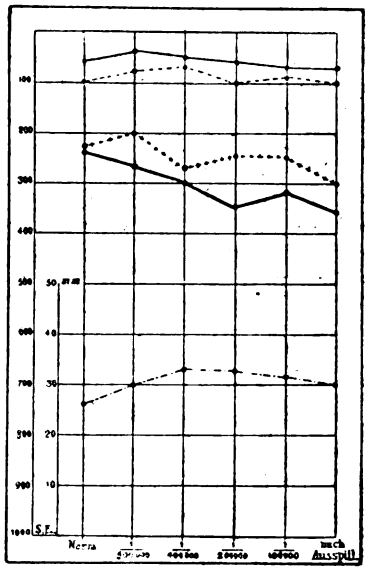


Fig. 19. Kurve CLXIV. Z. T. 20°
Einfluss des Adrenalins.

1) Oliver und Schäfer, Journal of Physiology. 1895, Vol. 18.

2) Gottlieb, Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Blutdruck. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 99; — Über die Wirkung des Nebennierenextraktes auf Herz und Gefässe. 1899, Bd. 43, S. 286.

3) Langley, On the reaction of cells and of nerveendings to certain poisons, chiefly as regards the reaction ot striated muscle to nicotin and to curari. Journ. of Physiol. 1905, Vol. 33, p. 374; und Eliot, the action of Adrenalin. Journ. of Physiol. 1905, Vol. 32, p. 401.

4) Jacobj, Untersuchungen zur Pharmakologie des Veronals. Teil III. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66, S. 301.

fange zu (Fig. 19). Diese erregende Wirkung des Adrenalins tritt schon bei Anwendung sehr stark verdünnter Lösungen (schon von 1 : 800000 an) auf und erreicht bei Steigerung der Konzentration bald das Maximum. Bei einer Konzentration von über 1 : 40000 wird schon die Kontraktilität sehr stark beeinträchtigt, unter Umständen ist das auch mit einer Abnahme der Erregbarkeit verbunden.

3.) Einfluss der Substanzen, die hauptsächlich die Erregbarkeit des Herzmuskels herabsetzen.

a) Apomorphin.

Apomorphin besitzt ausser seiner typischen emetischen Wirkung, als Muskelgift auf den Skelett- und Herzmuskel auch eine lähmende Wirkung. Zuerst tritt eine bedeutende Herabsetzung der Erregbarkeit des Skelettmuskels ein, dann folgt komplete Lähmung. Dabei wird auch das Herz gelähmt (Harnack, 1874)[1].

Appliziert man (nach Harnack und Witkowski, 1876)[2], nach erfolgter Aufhebung des Muskarinstillstandes durch Physostigmin, eine kleine Menge Apomorphin, wodurch die Erregbarkeit der Herzmuskelfasern herabgesetzt wird, so tritt bei einer gewissen Dosierung der Muskarinstillstand wieder ein, welcher durch Atropin vollkommen wieder aufgehoben werden kann, und erst später erfolgt die Lähmung des Herzmuskels.

Die merkwürdigste Veränderung der Eigenschaften des Herzmuskels bei der Einwirkung des Apomorphins besteht in einem starken Herabsinken der Erregbarkeit und einer entsprechenden Abnahme der Tetanisierbarkeit. Die Erregbarkeit wird nämlich mit der Steigerung der Konzentration des Giftes fortwährend herabgesetzt, sodass immer stärkere Reize angewandt werden müssen, um die Kontraktionen hervorzurufen, und im fortgeschrittenen Stadium der Vergiftung die Reizschwelle einen sehr hohen Wert einnimmt. Bei weiterer Einwirkung des Giftes geht die Erregbarkeit schliesslich vollkommen verloren.

Die Tetanisierbarkeit wird mit der Abnahme der Erregbarkeit stark herabgesetzt, sodass die Auslösung zuerst der tetanischen Zusammenziehungen, dann der Extrakontraktionen, selbst durch die stärkste Reizung nicht mehr zustandekommt.

---

1) Harnack, Über die Wirkungen des Apomorphins am Säugetier und am Frosch. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1874, Bd. 2, S. 291.

2) Harnack und Witkowski, Pharmakologische Untersuchungen über das Physostigmin und Calabarin. Archiv f. exp. Path. u. Pharm 1876, Bd. 5, S. 419.

Weiter wird auch die Auslösung der rhythmischen Kontraktionen im fortgeschrittenen Stadium beschränkt und, infolge der Erregbarkeitsabnahme, ausserhalb der Grenze der maximalen Reizstärke gesetzt, sodass dann mittels der stärksten tetanisierenden Reize nur einzelne Zuckungen hervorgerufen werden können.

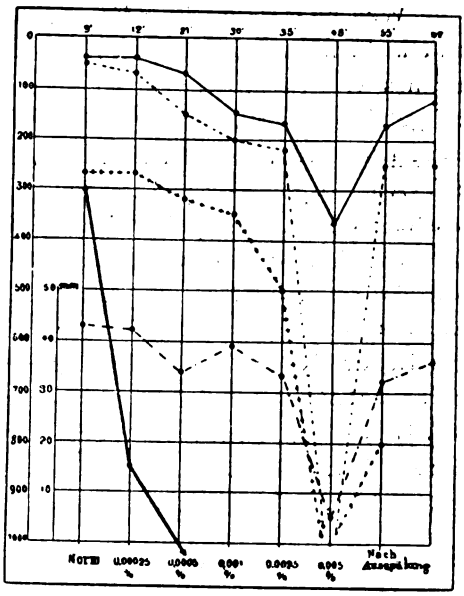


Fig. 20. Kurve LVIII. Z. T. 20° C. Einfluss des Apomorphins.

Auch die Kontraktiltät erfährt eine Abschwächung. Die Exkursionshöhe sinkt mit der Zunahme der Giftwirkung zuerst allmählich, dann immer rascher herab. Im Vergleich zur Herabsetzung der Erregbarkeit scheint aber die Beeinträchtigung der Kontraktilität relativ später einzutreten, sodass selbst im Stadium hochgradiger Herabsetzung der Erregbarkeit die Kontraktionshöhe noch ohne besonders starke Abnahme bleibt.

Die herabgesetzten Tätigkeiten aller Qualitäten werden durch Ausspülen des Giftes wieder gesteigert. (Fig. 20).

b) Cocain.

Das Cocaïn zeichnet sich bekanntlich durch seine eigenartige, lähmende Wirkung auf die Endigungen der sensiblen Nerven aus. Am Froschherzen beobachtete Anrep (1880)[1], dass grössere Gaben die Pulsfrequenz sehr beträchtlich herabsetzen und die einzelnen Herzkontraktionen schwächen. Nach grossen und letalen Gaben entsteht ein diastolischer Stillstand. Schon nach mittleren Gaben werden die Nn. vagi vollständig gelähmt. (Auch Mosso, 1887,[2] und Durdufi, 1889.[3]

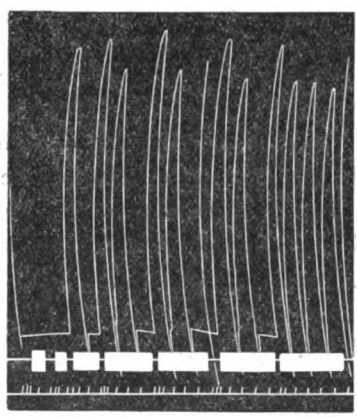
1) Anrep, Über die physiologische Wirkung des Cocaïns. Archiv f. d. ges. Physiol. 1880, Bd. 21, S. 55.

2) Mosso, Über die physiologische Wirkung des Cocaïns. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1887, Bd. 23, S. 175.

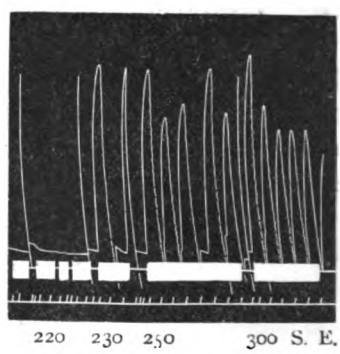
3) Durdufi, Beiträge zur pharmakologischen Physiologie des Froschherzens. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1889, Bd. 25, 445.

Was nun die die allgemeine Erregbarkeit des Herzmuskels herabsetzende Wirkung des Cocaïns angeht, so ist meines Wissens bisher keine systematische Beobachtung darüber mitgeteilt worden. Ich konnte diese Wirkung nach dem Harnack-Witkowski'schen Verfahren (Muskarin-Physostigmin-Apomorphin-Atropin-Versuch, s. o.) nachweisen, indem ich anstelle des Apomorphins Cocaïn anwandte.

Die Wirkung des Cocaïns auf den Herzmuskel ist dieselbe wie die des Apomorphins, nur ist die Wirkung des Cocaïns eine mehr ausgeprägte. Die Erregbarkeit wird schon von sehr geringer Konzentration (0,00025 %) an, mit Steigerung der letzteren, immer mehr herabgesetzt, bis sie schliesslich gänzlich verloren geht (Fig. 21). Eine die Reizbarkeit erhöhende Wirkung wurde in meinen Versuchen nie beobachtet. Die Tetanisierbarkeit wird durch Cocaïn,



A.



B.

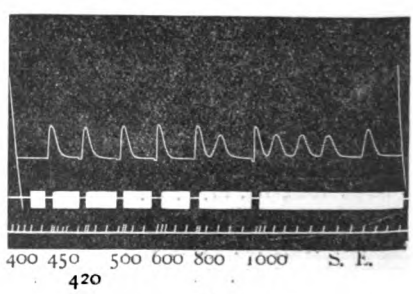
Fig. 21. Kurve XLVIII, Z. T. 21° C. Zeit $^1/_5$ Sek.

Starke Herabsetzung der allgemeinen Erregbarkeit durch Cocaïnwirkung.

A: vor der Vergiftung.

B: nach der Vergiftung (0,0005 %).

C: nach der weiteren Vergiftung (0,005 %), starke Abnahme der Erregbarkeit u. Kontraktionshöhe.



C.

gleichzeitig mit dem Absinken der Erregbarkeit, stark herabgesetzt. Mit der Zunahme der Giftkonzentration wird zuerst die Entstehung der tetanischen Zusammenziehung, dann die der Extrakontraktionen ausserhalb der erreichbaren Grenze der Reizstärke gesetzt, sodass selbst durch die intensivsten Induktionsströme nur regelmässig-rhythmische Kontraktionen ausgelöst werden können. Die letzteren werden bei weiterem Sinken der Erregberkeit beschränkt und machen schliesslich den Einzelkontraktionen Platz, die nach dem Erlöschen der Reizempfänglichkeit des Herzmuskels ganz verschwinden. Auch die Kontraktilität wird durch die Cocaïnwirkung stark geschwächt (Fig 22). Man begegnet jedoch zuweilen Fällen, in welchen die Kontraktilität bis in spätere Stadien gut erhalten bleibt und in denen der Herzmuskel die Fähigkeit beibehält relativ kräftige Zusammenziehungen auszuführen, während die Erregbarkeit und Tetanisierbarkeit schon sehr stark herabgesetzt sind.

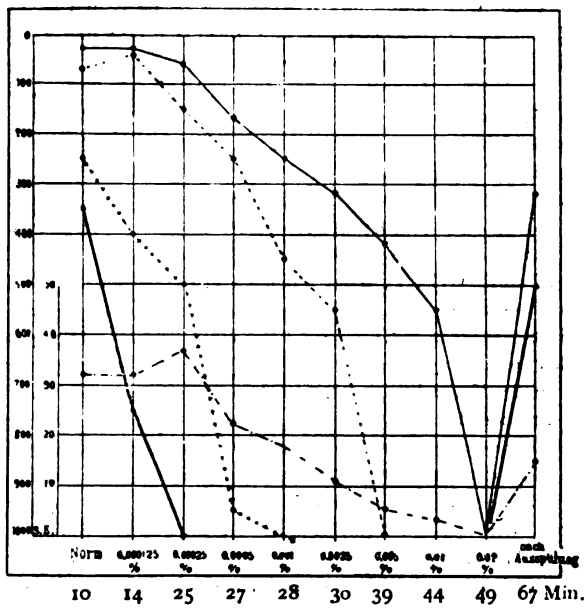


Fig. 22. Kurve XLVIII. Z. T. 21° C.
Einfluss des Cocains.

Ausspülung des Giftes stellt die gestörten Tätigkeiten des Herzmuskels bis zu einem gewissen Grade wieder her.

In dieser Herabsetzung der Tetanisierbarkeit ist die sog. atropinartige Wirkung des Cocaïns nicht ausgeschlossen, welche ebenfalls die Tetanisierbarkeit herabsetzt. Sie könnte gleichzeitig mit der die Erregbarkeit herabsetzenden Wirkung auftreten. Betrachtet man indessen das ganze Bild der Veränderungen, so

lässt sich daraus ohne weiteres schliessen, dass die Herabsetzung der Tetanisierbarkeit hauptsächlich eine Folge der spezifischen Herabsetzug der allgemeinen Erregbarkeit des Herzmuskels ist.

4.) Einfluss der Narcotica.

a) Chloralhydrat.

Die Wirkung des Chloralhydrats auf das Froschherz besteht in einer Verlangsamung der Pulsfrequenz und dem darauf folgenden diastolischen Stillstande des ganzen Herzens. Dieser Stillstand ist von dem Einfluss der Hemmungsvorrichtungen durchaus unabhängig und handelt es sich dabei um eine Lähmung der automatischen Nervenzentren des Herzens und nicht des Herzmuskels selbst, der nach Eintritt des diastolischen Stillstands sehr erregbar bleibt (Harnack und Witkowski, 1879)[1].

Boehme (1905)[2] gibt an (indem er mit Oeffnungsinduktionsschlägen in einem bestimmten Abstande von der vorangehenden Systole Extrakontraktionen des Ventrikels auslösen liess), dass die Anspruchsfähigkeit während der dem Chloralstillstand vorangehenden Verlangsamung des Herzschlags erhalten bleibt, ja, dass sie sogar etwas mehr zunimmt, als das bei weit rascherer Frequenz der Fall ist.

Rohde (1906)[3] machte eingehende Studien an der mit Chloralhydrat vergifteten, abgeklemmten Herzspitze (nach Bernstein) und fand: 1.) Die refraktäre Periode wird stark verkürzt, sogar aufgehoben, sodass mit dem Minimalreiz eine Extrakontraktion im allerersten Beginn der Diastole ausgelöst wird. Die Erregbarkeit ist dabei nicht gesteigert. 2.) Das „Alles- oder Nichts-Gestz" gilt für das chloralisierte Herz nicht mehr. 3.) Nach Chloralhydrat setzt die Extrakontraktion sich auf die vorangehende Kontraktion auf, sie „überhöht" (Superposition), und kann durch frequente elektrische Reizung ein echter Tetanus hervorgernfen werden. u. s. w. — Da diese Erscheinungen ebenso nach der vorangehender Atropinapplikation auftreten, so sei der Einfluss der Hemmungsvorrichtungen ganz ausgeschlossen.

Diesem Schluss Rohde's ist von Bornstein (1906)[4] entgegengesetzt worden, dass der bei Chloralvergiftung beobachtete Herztetanus durch Vertiefung der Bowditch'schen Treppe und Beschleunigung des optimalen Rhythmus der Reize für die Treppenbildung entsteht. Die refraktäre Phase des Herzmuskels ist beim Tetanus zwar etwas verkürzt, jedoch nicht aufgehoben. Wie alle Treppenerscheinungen kann auch der Chloraltetanus durch Atropin leicht zum Schwinden gebracht werden.[5])

---

1) Harnack und Witkowski, Über die Beeinflussung der automatischen Froschherzcentren durch einige Substanzen der Chloralgruppe. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1879, Bd. 11, S. 1.

2) Boehme, Über die Wirkung des Kampfers auf das durch Chloralhydrat vergiftete Froschherz. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 361.

3) Rohde, Über die Einwirkung des Chloralhydrats auf die charakteristischen Merkmale der Herzbewegung. Archiv f. axp. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 54, S. 104.

4) Bornstein, l. c. I. Mitteilung. S. 343.

5) Es sind indessen, wie seine Abbildung zeigt, die Chloraltetani nach der Atropinapplikation, nur unvollkommener gemacht, nicht völlig aufgehoben worden.

Die Resultate meiner Beobachtungen mit Chloralhydrat stimmen mit denen Rohde's überein. Es steigert die Tetanisierbarkeit und macht den Herzmuskel unter Superposition der Kontraktionen zu echtem Tetanus fähig. Die refraktäre Periode wird nicht nur verkürzt, sondern kann auch völlig aufgehoben werden.

Die Erregbarkeit bleibt bei Chloralhydratvergiftung lange ohne besondere Veränderung, nur in gesteigerten Konzentrationen des Giftes, wobei andere Eigenschaften des Herzmuskels schon stark verändert sind, wird sie etwas herabgesetzt.

Die Tetanisierbarkeit des Herzmuskels steigt mit der Stärke der Chloralhydrateinwirkung entsprechend der Abnahme der rhythmischen Tätigkeit gegen Induktionsschläge ununterbrochen auf, bis die letztere ganz verloren geht. Die Linien also, die in der Figur (s. Fig. 23) die genannten 5 Abschnitte begrenzen, nähern sich und vereinigen sich schliesslich zu einem Punkte, wenn die eigentliche Rhythmizität gänzlich verschwindet und der Schwellenreiz zugleich als Tetanusreiz wirkt. Die Steigerung der Tetanisierbarkeit ist keine Folge der Zunahme der Reizempfäglichkeit des Gewebes, sondern muss auf eine spezifische Veränderung der charakteristischen Eigenschaften des Herzmuskels zurückgeführt werden, denn die allgemeine Erregbarkeit ist dabei nicht gesteigert, vielmehr herabgesetzt.

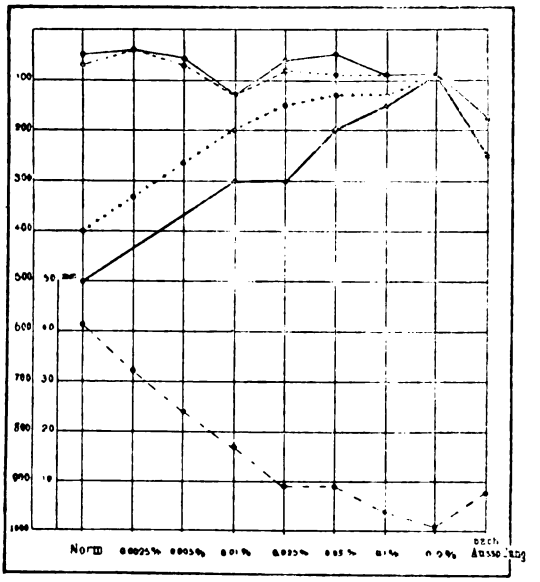


Fig. 23. Kurve XIII. Z. T. 22° C.
Einfluss des Chloralyhydrats.

Die Kontraktilität erleidet eine Abschwächung, sodass die Exkursion der ein-

zelnen Kontraktion mit der Steigerung der Giftdosen immer mehr an Grösse abnimmt. (Fig. 23).

Merkwürdig und eigenartig sind die Erscheinungen der Tetanusbildung. Nicht nur erleichtert das Chloralhydrat das Auftreten der Extrakontraktion und die Verschmelzung der rhythmischen Kontraktionen, sondern es superponiert auch die einzelnen Kontraktionen, sodass der Herzmuskel in einen echten Tetanus versetzt wird. Die Superposition der Kontraktionen ist schon bei der Auslösung der Extrakontraktionen deutlich erkennbar. Sie äussert sich aber vollkommener in der eigentlichen tetanischen Kontraktion. Die Exkursionshöhe steigt allmählich immer höher auf, bis sie das Maximum erreicht und dort ein Plateau bildet, um nach dem Aufhören der Reizung rasch wieder bis zur Abszisse herabzusinken, sodass die Kontraktionskurve die typische Form des echten Tetanus erhält (vgl. Fig. 24). Da die Kontraktilität dabei mehr oder weniger beeinträchtigt wird, so erreicht die Höhe der superponierten Kontraktion gewöhnlich die der normalen, einzelnen oder rhythmischen Kontraktionen nicht. Das ist bei starker Vergiftung immer der Fall. Bei schwächerer Vergiftung aber kann man oft beobachten, dass die superponierte Kontraktion des echten Tetanus die normalen einzelnen oder rhythmischen Kontraktionen weit überschreitet. Ein Beispiel hierfür sei hier gegeben:

Tabelle VII.

Konzentration des Chloralhydrats.	Höhe d. rhythmischen (od. d. einzelnen) Kontraktionen.	Höhe d. superponierten, tetanischen Kontraktionen.
	Vor d. Vergiftung.	
	39 mm	45 mm
	Nach d. Vergiftung.	
Bei 0,005 %	28 mm	47 mm
„ 0,01 „	25 „	— } nicht geprüft
„ 0,025 „	20 „	— } nicht geprüft
„ 0,05 „	20 „	— } nicht geprüft
„ 0,1 „	20 „	38 mm
„ 0,2 „	8 „ } (einz. Kontr.)	22 „
„ 0,4 „	0,5 „ } (einz. Kontr.)	7 „

Kurve XII, Chloralhydrat, Z. T. 20° C.

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, ist die Superposition, die schon vor der Vergiftung deutlich ist und die rhythmischen Kontraktionen weit überschreitet (ein anderes Beispiel für die Abweichung von dem Gesetz der maximalen Kontraktion !), mit Zunahme der Chloralwirkung auffallender geworden; die Höhe der superponierten tetanischen Kontraktion nimmt zu oder bleibt gut erhalten, während die der rhythmischen Kontraktionen allmählich abnimmt. Bei der Auslösung der rhythmischen Kontraktionen wurde in diesem Falle keine Treppenerscheinung beobachtet. Die Entstehung des echten Tetanus wurde durch Chloralwirkung leichter und vollkommner; in einem gewissen Stadium der Vergiftung (bei 0,1%) wurde sogar durch stärkere Reizung stärkere und vollkommenere Superposition (echter Tetanus) als durch schwächere Reizung bewirkt (Fig. 24 u. Tabelle VIII):

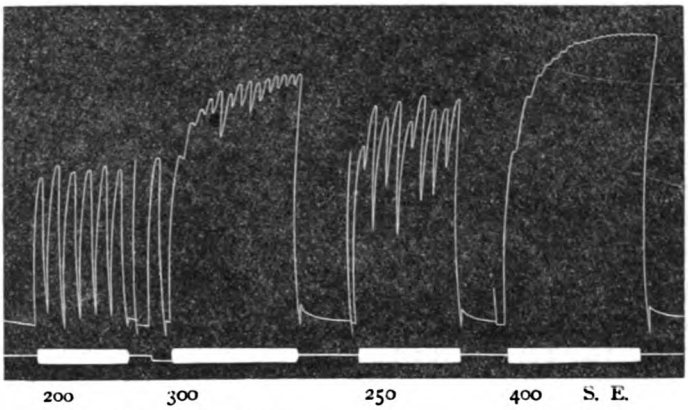


Fig. 24. Kurve XII. Z. T. 20° C.
Stärkere und vollkommenere, superponierte tetanische Kontraktionen (echte Tetani.) durch stärkere Reizungen am mit Chloralhydrat vergifteten Herzmuskel.

Tabelle VIII.

Reizstärke.	Natur d. Kontraktion.	Höhe d. Kontr.
100 S.E.	rhyth. Kontraktionen.	20 mm
200 „	„ „	20 „
250 „	rhyth.-tonisch. Kontr.	29 „
300 „	echter Tetanus.	33 „
400 „	„ „	38 „

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass die refraktäre Periode bei Chloralvergiftung stark verkürzt wird. Jene feinen rhythmischen Schwankungen auf der tetanischen Kurve können, wie schon beobachtet, durch Verstärkung der Reize überwunden und die tetanische Kurve vollkommener und glatter gemacht werden. Eine vollständige Aufhebung der refraktären Periode wird jedoch oft bei genügend starker Chloralvergiftung beobachtet; der Herzmuskel wird hier also durch minimale Reize in einen glatten, echten Tetanus versetzt.

Die Erscheinungen der Steigerung der Tetanisierbarkeit und der Zustandsänderung des Herzmuskels zu Superposition und Tetanus bei Chloralvergiftung sind denen der Muskarinvergiftung ähnlich, unterscheiden sich aber wesentlich von der letzteren durch das Verhalten gegen Atropin. Wie beim Chloralstillstand des Herzens und gerade im Gegensatz zum Muskarintetanus (s. o.) wird der Chloraltetanus durch Atropin weder aufgehoben noch behindert. Bei unvollkommener Chloralwirkung wird aber die gesteigerte Tetanisierbarkeit durch Zusatz von Atropin mehr oder weniger (aber nicht vollständig) herabgesetzt und die erzeugten Tetani unvollkommener gamacht. Das bedeutet aber keine Aufhebung der Chloralwirkung, sondern ist nur die Folge der Ausschaltung des mitwirkenden Vaguseinflusses. (ü. Miterregung der intramyocardialen Vaguselemente, S. 206) Chloralhydrat ist unter Atropineinfluss noch wirksam. Die Tetanisierbarkeit des durch eine ausreichende Dosis Atropin vollständig tetanusunfähig gemachten Herzmuskels wird nämlich durch Zusatz von Chloralhydrat zwar schwerer als sonst, aber doch deutlich wieder gesteigert, und zwar in solchem Umfange, dass der Herzmuskel wieder in echten Tetanus versetzbar gemacht wird.

Ich konnte ferner mit Isopral (Trichlorisopropylalkohol, einer chemisch dem Chloralhydrat sehr nahe verwandten Verbindung, deren pharmakologische Wirkung auch demselben ganz identisch ist, mit denselben Resultaten wie beim Chloralhydrat Versuche ausführen.

b) Chloroform, Äther und Alkohol.

Das Chloroform stimmt in seiner pharmakologischen Wirkung als Narcoticum mit

dem Chloralhydrat überein. Es ist ebenfalls ein starkes Herzgift. Seine Wirkung auf das Froschherz hat Clemens (1850)[1] zuerst untersucht und fand, dass das ausgeschnittene oder blossgelegte Froschherz durch Aussetzen der Chloroformwirkung unter Verlangsamung und Abschwächung der Pulsation zu einem diastolischen Herzstillstand geführt wird, der nach Entfernung des Giftes aufhört. Der diastolische Stillstand kann nicht durch Atropin aufgehoben werden, er tritt sogar nach der Atropinisierung ebenso gut ein; er ist auch keineswegs die Folge der Lähmung der kontraktilen Muskelsubstanz. Es handelt sich dabei um eine vorübergehende Lähmung derjenigen Herznerven, von welchen die normalen Pulsationen abhängen, also um eine wahre Herznarkose (Schmiedeberg)[2].

Nach den quantitativen Untersuchungen von Dieballa (1894)[3] am Froschherzen bewirkt eine 0,0158 % Lösung schon eine merkliche Veränderung. Bei einer Konzentration von 0,0632 % erreicht schon die Schwäche der Herzaktion einen sehr hohen Grad, doch kann das Herz noch weiter funktionieren. Bei Anwendung einer 0,12 % Lösung tritt plötzlicher Abfall der diastolischen Blutdruckhöhe ein, und nach einigen Minuten steht das Herz in der Diastole still.

In meinen Untersuchungen wurde als Chloroformlösung eine durch wiederholtes Schütteln mit Chloroform gesättigte Ringer'sche Lösung benützt, die ca. 0,75 % der Substanz gelöst enthält.

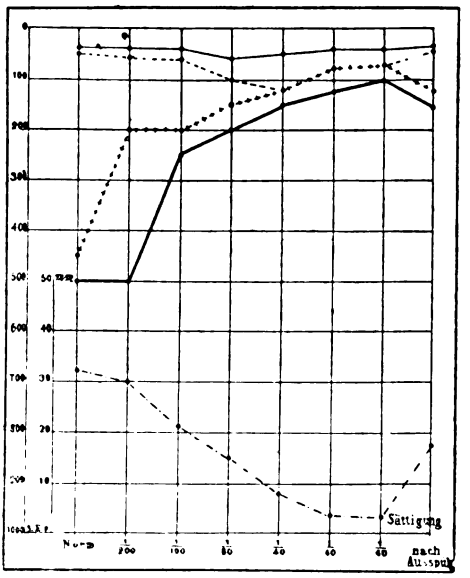


Fig. 25. Kurve XLVII. Z. T. 22° C.
Einfluss des Chloroforms.

Die Wirkung des Chloroforms auf den Herzmuskel stimmt im Ganzen mit der des Chloralhydrats überein. Der Herzmuskel wird durch die Vergiftung mit dieser Substanz leichter tetanisierbar gemacht, ohne Zunahme der Erregbarkeit. Die Erregbarkeit bleibt lange fast unverändert und nimmt erst bei stärkerer Vergiftung ein wenig ab. Die Kontraktionshöhe sinkt mit der Zunahme der

1), 2), Schmiedeberg's Pharmakologie 1913, 7. Aaufl., S. 31.

3) Dieballa, Über die quantitative Wirkung verschiedener Stoffe der Alkohol- und Chloroformgruppe auf das Froschherz. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 34, S. 139.

Giftwirkung rasch herab (Fig. 25).

Der einzige Unterschied zwischen Chloroform- und Chloralhydratwirkung besteht darin, dass die Entstehung der Superposition der Kontraktionen beim Chloroform im Vergleich mit dem Chloralhydrat mehr in den Hintergrund tritt. Sie fehlt jedoch nicht und echter Tetanus kommt unter seinem Einfluss oft vor. Dies scheint nach meiner Beobachtung durch eine stärkere Schädigung der Kontraktilität des Herzmuskels durch das Gift verursacht zu sein. In dieser Hinsicht steht das Chloroform vielmehr zwischen dem Chloralhydrat und den im folgenden Kapitel in Betracht kommenden Substanzen, die fast ohne Zusammenhang mit der Veränderung der Tetanisierbarkeit, hauptsächlich die Kontraktilität abschwächen.

In der Tat ist das Chloroform ein starkes Gift für die kontraktile Muskelsubstanz. Injektion von geringen Mengen Chloroform (als solches) in die Arterie (z. B. A. ischiadica des Frosches) bewirkt momentan eine Starre der Muskeln des versorgten Gebietes. Injiziert man eine chloroformgesättigte Ringer-Lösung in die V. abdominalis des Frosches, so gerät die Kammermuskulatur sofort in Kontraktur, sodass die Kammer ad maximum in der Systole verharrt. Aus den Untersuchungen am isolierten Kammermuskel ergab sich, dass Chloroformlösungen von $\frac{1}{2,5}$ Sättigung und darüber eine sofortige Muskelstarre hervorriefen.

Prüfung mit Atropin ergab, dass der Chloroformtetanus, wie der Chloralhydrattetanus, durch kleine Atropindosen nicht aufgehoben wird, und dass Chloroform nach Atropin gut wirksam ist.

Vernon (1910)[1] kommt durch Versuche am Schildkrötenherzen zu dem Schluss, dass Alkohol, Äther und Chloroform gleichartig auf die Herztätigkeit einwirken. Auch Cushny (l. c.) ist der Ansicht, dass zwischen Äther und Chloroform nur ein quantitativer, kein qualitativer Unterschied bestehe. Nach Dieballa (l. c., S. 155) ist das Molekularverhältnis zwischen Chloroform, Äther und Alkohol das folgende:

	Chlo.		Äth.		Alk.
In minimalen Gaben, bei denen das Herz zu arbeiten aufhört,	1	:	48	:	192.

In Bezug auf den Alkoholherztetanus hat zuerst Roy (1879)[2] Superposition am mit Alkohol vergifteten Froschherzen gesehen. Echter Alkoholtetanus wurde später von Bornstein (l. c., S. 350) beobachtet und ist graphisch mitgeteilt; er schreibt den Alkoholtetanus den Treppenbedingungen des Herzmuskels zu.

Aus meinen Versuchen ergibt sich, dass Äther und Alkohol die Tetanisierbarkeit steigern und den Herz-

1) Vernon, The mode of union of certain poisons with cardiac muscle. Journal of Physiol. 1910 — 11, Vol. 41, p. 194.

2) Roy, On the influences which modify the work of the heart. Journal of Physiol. 1878 — 79, Vol. 1, p. 487.

muskel zu Superposition und Tetanus fähig machen. Die Erregbarkeit bleibt lange ohne besondere Abnahme, erst in fortgeschrittenem Stadium der Vergiftung sinkt sie mehr oder weniger herab. Die Kontraktionshöhe nimmt mit der Stärke der Giftwirkung immer mehr ab. Diese Erscheinungen sind im Grossen und Ganzen qualitativ dieselben wie bei der Chloroform- oder Chloralhydratvergiftung.

Bezüglich der tetanusbegünstigenden Wirkung dieser Substanzen kann ich hier genaue Zahlenverhältnisse nicht angeben, doch lässt sich mit Sicherheit behaupten, dass der Äther, noch mehr Alkohol, in dieser Wirkung dem Chloroform nachstehen. Die Substanzen müssen aber, um eine gleichgradige Veränderung hervorzurufen, in höherer Konzentration angewendet werden als das bei Chloroform der Fall ist; auch ist die Entstehung des echten Tatanus nicht so ausgeprägt, wie bei der Chloralhydratvergiftung.

c) Kohlensäure.

Freie Kohlensäure bewirkt, wenn sie mit einer genügenden Menge Sauerstoff inhaliert wird, eine Depression des Centralnervensystems und des Herzens und ruft schliesslich eine allgemeine Narkose des Tieres hervor, gerade wie das bei anderen Inhalationsnarkotica der Fall ist.

Ringer (1893)[1] fand am Froschherzen, dass freie Kohlensäure, in Salzlösungen gelöst, die Tätigkeit des Herzens abschwächt und es bald zum Stillstand führt. Ausspülung der Kohlensäure mit einer Salzlösung von geeigneter Zusammenzetzung kann die Kontraktilität vollkommen wieder herstellen. (Auch Straub, 1901,[2] am Froschherzen und Gross, 1903,[3] am isolierten Säugetierherzen).

Betreffs der Änderung der Erregbarkeit kam Straub durch Beobachtung der Tatsache, dass bei der Einwirkung schwächerer Kohlensäuredosen der Normalschwellenreiz in der der Systole anschliessenden Periode früher wirksam wurde, zu dem Schluss, dass die Kohlensäure am Ventrikelmuskel eine positiv-bathmotrope Wirkung äussert, die erst in späteren Stadien der Vergiftung in die negativ-bathmotrope übergeht.

Über den Herztetanus unter Kohlensäureeinfluss scheinen noch keine Mitteilungen vorzuliegen.

Um die Wirkung der Kohlensäure zu studieren, wurde die

---

1) Ringer, The Influence of carbonic acid dissolved in saline solutions on the ventricle of the frog's heart. Journal of Physiol. 1893, Vol. 14, P. 125.

2) Straub, Über die Wirkung der Kohlensäure am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 380.

3) Gross, Die Bedeutung der Salze der Ringer'schen Lösung für das isolierte Säugetierherz. Archiv f. ges. Physiol. 1903, Bd. 99, S. 301 u. 318.

anzuwendende Ringer-Lösung durch langes Zuleiten aus einem Kipp'schen Apparat mit reiner Kohlensäure gesättigt. Die Lösung zeigte dann auf blaues Lackmuspapier deutlich, aber nur vorübergehend saure Reaktion. Da die das Gewebe umgebende Nährflüssigkeit, der die CO_2-Lösung zugesetzt wurde, vorher mit Sauerstoff gesättigt worden war, so entfaltete die Kohlensäure ihre Wirkung in voller Gegenwart von Sauerstoff. Die Ausspülung wurde mit CO_2-freier, O_2-gesättigter Ringer-Lösung vorgenommen.

Die Wirkung der Kohlensäure auf die spezifischen Eigenschaften des Herzmuskels ist identisch mit der des Chloralhydrats und der anderen Substanzen dieser Gruppe. Nur treten die Erscheinungen bei der Kohlensäurevergiftung ausgeprägter und vollkommener auf, sodass die obigen Beobachtungen mit anderen Substanzen dieser Gruppe in denen mit der Kohlensäure ihre Ergänzung finden. So bestehen die Veränderungen bei der Kohlensäurewirkung darin, dass die Fähigkeit zu Superposition und Tetanus mit der Stärke der Vergiftung immer mehr aufsteigt, bis die rhythmische Fähigkeit vollkommen verloren geht, sodann der Herzmuskel durch minimale Reize zu echtem Tetanus fähig gemacht wird, dessen superponierte Höhe einen beträchtlichen Wert erreicht, während die einzelne Kontraktion schon stark abgeschwächt ist. Nach genügend starker Kohlensäurewirkung kann auch die refraktäre Periode vollkommen aufgehoben werden, sodass hierbei schwächste Reizungen einen glatten echten Tetanus bewirken, wie wir das schon bei der Chloralhydratvergiftung gesehen haben. Die Erregbarkeit bleibt trotz der merkwürdigen Veränderungen der anderen Eigenschaften lange Zeit fast unverändert oder erfährt im vorgeschrittenen Stadium der Vergiftung nur ein mässiges Sinken.

Es wurden auch Fälle beobachtet, in welchen die Rhythmizität durch Kohlensäurewirkung schon frühzeitig völlig erlosch, während die Kontraktilität noch gut erhalten blieb, sodass der Herzmuskel auf minimale Reize schon einen Tetanus von grosser Exkursion ausführen konnte.

Alle diese merkwürdigen Veränderungen werden, selbst nach sehr starker Vergiftung, vollständig beseitigt, und der Herzmuskel wieder zur normalen rhythmischen Tätigkeit vor der

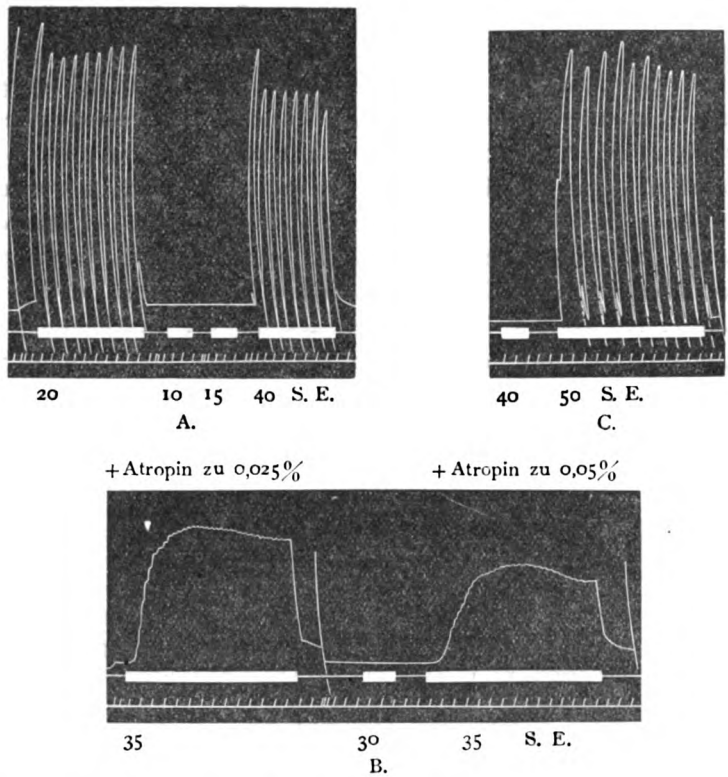


Fig. 26. Kurve CXXIX. Z. T. 22° C. Zeit $^1/_5$ Sek.
Wirkung der Kohlensäure.

A: vor der Vergiftung.

B: nach der Kohlensäurevergiftung (1/5 Sättigung); echte Tetani auf minimale Reize unter ausreichender Atropinwirkung, — Atropinzusatz (zu 0,025 % u. 0,05 %) kann den Tetanus nicht aufheben.

C: vollkommene Erholung nach der Ausspülung der Kohlensäure mit O_2-gesättigter Ringer-Lösung.

Vergiftung fähig gamacht, wenn das Gewebe rechtzeitig von neuem mit CO_2-freier und O_2-gesättiger Ringer-Lösung durchspült wird; es gelang mir gut an demselben Präparate dieselbe Beobachtung mit gleichen Resultaten wiederholt auszuführen (Fig. 26).

In Bezug auf das Verhalten des unter dem Einfluss des Narcoticums erzeugten Herztetanus gegen Atropin, zeigte die Kohlensäure eine, im Vergleich zu den vorhergehenden Stoffen, mehr vollkommenere Wirkung. Die unter ausreichendem Kohlensäureeinfluss hervorgerufenen echten Tetani

blieben trotz reichlichen Zusatzes von Atropin[1] (von 0,0125 % aus bis 0,05 %) nicht aufgehoben (vgl. Fig. 26). Der durch Atropin vollkommen tetanusunfähig gemachte Herzmuskel wurde durch Kohlensäureeinwirkung wieder zu echtem Tetanus fähig gemacht.

Die Steigerung der Erregbarkeit durch Kohlensäure wurde in meinen Versuchen, sowohl bei schwächerer, als auch bei stärkerer Vergiftung nicht nachgewiesen. Die von Straub behauptete positiv-bathmotrope Wirkung der Kohlensäure in der der Systole anschliessenden Periode ist nichts anders als die Erscheinung von der Abnahme der Refraktärität in der betreffenden Periode, und nicht die Zunahme der allgemeinen Erregbarkeit des Gewebes (darüber s. w. u.).

5.) Einfluss der Substanzen, die hauptsächlich die Kontraktilität beeinträchtigen.

a) Formaldehyd und Acetaldehyd.

Formaldehyd ist ein allgemeines Protoplasmagift und reagiert mit zahlreichen organischen Stoffen, insbesondere koaguliert es Eiweiss. Seine Wirkung ist hauptsächlich eine lokale; die resorptive Wirkung auf das Centralnervensystem ist keine ausgesprochene.

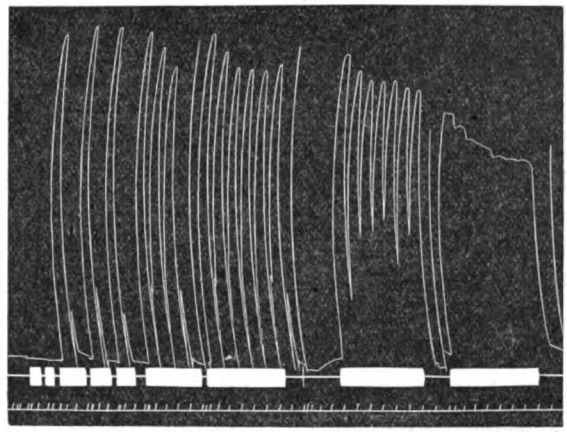
Vernon (1910, l. c., S. 217 u. 232) beobachtete in seinen Versuchen an Schildkrötenherzen, dass Formaldehyd die Kontraktionen zu einer konstanten, zur Konzentration proportionalen Höhe sehr langsam reduziert, und dass nach Ausspülung mit frischer Salzlösung das Herz sich nach langer latenter Periode sehr langsam, viel langsamer als bei der Vergiftung mit Alkohol, Äther, Chloroform u. a., erholt.

Mit Form- und Acetaldehyd wurden die Versuche mit denselben, ganz übereinstimmenden Resultaten ausgeführt.

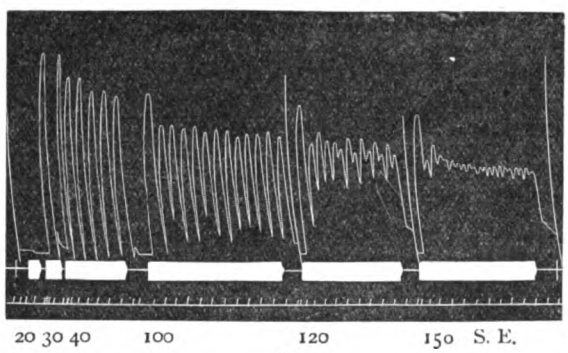
Die Haupterscheinung bei ihrer Einwirkung besteht darin, dass die Kontraktionshöhe mit oder ohne anfänglicher leichter Erhöhung, mit der Zunahme der Giftkonzentration sich nach und nach und in ganz beträchtlichem Umfange niedersetzt. Die Tetanisierbarkeit erfährt dabei keine wesentliche Veränderung; sie kann aber in einzelnen Fällen mehr oder weniger auf- oder absteigen. Merkwürdiger ist es, dass trotz der beträchtlichen Abnahme der Kontraktilität,

---

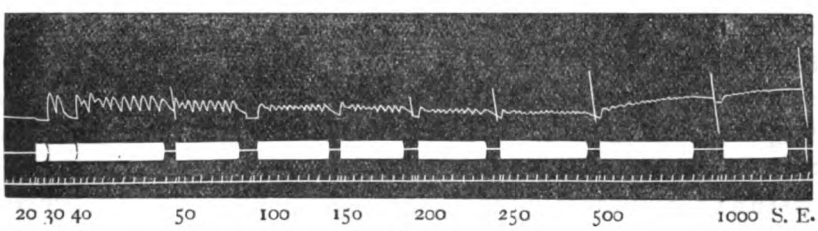
1] Die Wirksamkeit der angewandten Atropinlösung (Atropinsulfat, Merck) wurde am Froschherzen und Katzenauge geprüft und bestätigt, dass ein Tropfen einer 0,1‰ Lösung vollkommen genügt um die Vagusendigungen zu lähmen bezw. eine starke Mydriasis zu verursachen.



A.



B.



C.

Fig. 27. Kurve LXI. Z. T. 20° C. Zeit $^1/_5$ Sek.
Wirkung des Formaldehyds.

A: vor der Vergiftung.

B: nach der Formaldehydvergiftung (0,01%).

C: starke Abnahme der Kontraktilität nach weiterer Vergiftung (0,025%), aber keine Superposition der Kontraktionen; allgemeine Erregbarkeit bleibt unverändert.

und selbst bei einer gewissen Steigerung der Tetanisierbarkeit, der Herzmuskel nicht zu einem echten Tetanus fähig gemacht wird und die Superposition der Kontraktionen nie zu Stande kommt, was bei der Vergiftung mit Chloralhydrat und anderen Narcotica immer und sicher erzielt werden konnte. So zeigen die Kurven der Kontraktionen, welche der Herzmuskel bei starker Vergiftung mit Form- und Acetaldehyd auf tetanisierende Reize ausführt, eine Reihe von niederen eizelnen Zuckungen, oder nur wenig hoch über die Abszisse horizontal verlaufenden Linien, mit nur feinen rhythmischen Schwankungen (Fig. 27).

Da bei der Einwirkung dieser Stoffe die Kontraktionen ohne Eintritt von Superposition rasch herabsinken, so ist es in fortgeschrittenem Stadium der Vergiftung praktisch sehr schwer oder sogar unmöglich, eine scharfe Grenze zwischen die rhythmischen und tetanischen Kontraktionen zu legen.

Es ist auch zu beachten, dass bei der Vergiftung mit diesen Substanzen die Erregbarkeit, trotz sehr starken Herabsinkens der Kontraktilität, keine wesentliche Abnahme erleidet; sie kann bis zum Endstadium ohne Veränderung bleiben.

Zwischen den Wirkungen des Formaldehyds und des Acetaldehyds besteht kein qualitativer, sondern nur ein quantitativer Unterschied. Die Störung der Kontraktilität tritt beim ersteren von starker Verdünnung (z. B. 0,0025 %) an auf, während beim letzteren sie erst in weit gesteigerter Konzentration (z. B. 0,05 %) erscheint. Dementsprechend ist es schwerer bei Formaldehyd die Erholung des Herzmuskels durch Ausspülen des Giftes zu erreichen, als bei Acetaldehyd; sie ist sogar meist nach starker Vergiftung unmöglich. In jedem Falle ist die Erholung unvollkommen.

b) Chininhydrochlorid.

Seit Eulenburg's Versuch (1865)[1] ist es bekannt, dass das Chininsalz nach subkutaner Applikation (oder auch direkt auf das Herz gebracht, Heubach, 1875[2]) Frequenz und Energie der Herzbewegungen schnell herabmindert und das Herz zum diastolischen Stillstand führt.

---

1) Eulenburg, Archiv f. Anatomie und Physiol. 1865, S. 426.

2) Heubach, Beiträge zur Pharmakodynamik des Chinins. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1876, Bd. 5, S. 7.

Santesson (1893)[1] stellte eine sorgfältige Untersuchung am isolierten Froschherzen und am isolierten Kammermuskel an und fand: Von grossen Gaben (1 : 1500 und 1 : 5000) abgesehen, die das Herz schnell zum Stillstand bringen und nach denen die Erholung nur sehr langsam und unvollständig vor sich geht, hat das Chinin durchschnittlich einen stärkeren Einfluss auf das Pulsvolum, als auf die Pulsfrequenz. Vorherige oder nachfolgende Vergiftung des Herzens mit Atropin hebt die Wirkung der Chininbasen nicht auf; das Chinin ist hauptsächlich Herzmuskelgift.

Die Hauptwirkung des Chininhydrochlorids auf den Herzmuskel ist eine starke Abschwächung der Kontraktionen, wie bei der Vergiftung mit den Aldehyden. Die Kontraktionshöhe sinkt schon von sehr starker Verdünnung (0,00125 %) an, mit zunehmender Giftkonzentration immer schneller herab, ohne dass die Tetanisierbarkeit gesteigert würde. Im Gegenteil wird diese immer mehr herabgesetzt, sodass nach fortgeschrittener Vergiftung selbst durch die stärksten Reize nur einzelne Zuckungen oder eine Reihe von Einzelzuckungen, von geringer Exkursion, ausgelöst werden. Bei der Chininwirkung wurde trotz der starken Abnahme der Kontraktilität keine Superposition der Kontraktionen beobachtet, genau wie das bei der Aldehydvergiftung der Fall war.

Die allgemeine Erregbarkeit des Herzmuskels wurde bei der Chininwirkung mehr oder weniger herabgesetzt; sie konnte jedoch bis zum Endstadium gut erhalten bleiben. Es konnte keine die Erregbarkeit steigernde oder Kontraktionen verstärkende Wirkung beobachtet werden.

V. Über die Beziehungen zwischen den wichtigsten Beobachtungsergebnissen, — Theorie des Herztetanus.

1.) Refraktäre Periode und Verschmelzung der rhythmischen Kontraktionen in den Tetanus.

Aus meinen Beobachtungsergebnissen am nichtvergifteten, gesunden Herzmuskel glaube ich, theoretisch und praktisch genügend bewiesen zu haben, dass der Herzmuskel, welcher allgemein als nichttetanisierbar angesehen, oder doch nur ausnahmsweise, unter sehr abnormen Verhältnissen, für tetanisierbar gehalten wurde, normalerweise durch

1) Santesson, Über die Wirkung einiger China-Alkaloide auf das isolierte Froschherz und auf den Blutdruck des Kaninchens (Anhang). Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 32, S. 321.

genügend starke tetanisierende Reize in den Tetanus versetzt werden kann. Die rhythmischen Kontraktionen gehen bei Verstärkung der Reize durch einfache Verschmelzung in einen einfachen Tetanus, oder unter gewissen Umständen, sogar unter Superposition in einen echten Tetanus über. Das Gesetz der rhythmischen Reaktion des ruhenden Herzmuskels gegen tetanisierende Reize ist also nur für die schwächeren Reize gültig, und das Gesetz der kompensatorischen Pause bezw. Gesetz der Erhaltung der physiologischen oder normalen Reizperiode des pulsierendes Herzmuskels gegen Extrareize besteht nur, wenn die die rhythmischen Kontraktionen bewirkenden Reize nicht stark sind; diese Gesetze gelten für starke Reize nicht mehr.

Diese Verschmelzung ist die Folge einer Verkürzung der refraktären Periode, und zwar ihrer relativ-refraktären Phase, durch Verstärkung der Reize (äussere Ursache). Der Unerregbarkeits-Zustand des Herzmuskels in der refraktären Periode, die Refraktärität selbst, ändert sich aber, unabhängig von der Reizstärke, durch tetanusbefördernde oder tetanusverhindernde Einflüsse (innere Ursache), sodass infolgedessen die refraktäre Periode einem bestimmt starken Extrareiz gegenüber, dementsprechend kürzer oder länger (od. ausgeprägter) als sonst ausfällt. Die Dauer der refraktären Periode, welche der zeitliche Ausdruck des Verhaltens der bei einer Kontraktion zustandekommenden Refraktärität eines Herzmuskelpräparats gegen einen Extrareiz ist, hängt also stets von der Stärke des betreffenden Extrareizes einerseits, und ganz besonders vom Grad der Refraktärität im betreffenden Momente andererseits, ab.

Die Verschmelzung der Herzmuskelkontraktionen ist in Wirklichkeit davon abhängig, in welchem Zeitmoment der Erschlaffung einer Kontraktion die nächste Kontraktion (Extrasystole) ausgelöst wird. Die Tetanusbildung des Herzmuskels durch tetanisierende Reize wird also praktisch durch die gegenseitige Beziehung zwischen der Dauer der refraktären Periode einer Kontrakion gegen den folgenden, zunächst wirksamen Reiz (wie oben definiert) und der Zuckungsdauer der betreffenden Kontraktion bestimmt: 1.) Wenn die erstere (rich-

tiger plus die Latenzdauer der nächsten Kontraktion, welche einen gewissen nicht zu vernachlässigenden Wert hat, s. S. 145, 147) gleich oder grösser als die letztere ist, so entstehen überhaupt keine Extrakontraktionen bezw. Verschmelzung der Kontraktionen, sondern es werden charakteristische, rhythmische Kontraktionen ausgelöst. 2.) Fällt die Dauer der refraktären Periode (plus die Latenzdauer d. nächsten Kontr.) kleiner als die Zuckungsdauer aus, so werden Extrakontraktionen bezw. Verschmelzung bewirkt. Mit der weiteren Verkürzung der refraktären Periode wird ein unvollkommener, grosszackiger Tetanus immer kleinzackiger, bis er sich schliesslich zu einem vollkommenen Tetanus entwickelt. Dies wird nämlich durch weitere Verstärkung der Reize einerseits, und weitere Herabsetzung der Refraktärität anderseits, erzielt. Da diese zwei Faktoren gegenseitig gewissermassen ersetzend einwirken, so braucht zur Entstehung einer tetanischen Kontraktion des Herzmuskels, die refraktäre Periode nicht vollkommen aufgehoben zu werden.

2.) Superposition des echten Tetanus und Bowditch'sche Treppe.

Unter der Bowditch'schen Treppe versteht man eine eigentümliche Erscheinung, welche darin besteht, dass die Kontraktionsgrösse vom Anfange der rhythmischen Reizung allmählich immer zunimmt und endlich einen ganz bedeutenden Umfang erreichen kann, nämlich dann, wenn der stillstehende Herzmuskel mit einzelnen Induktionsströmen konstanter Stärke in geeignetkurzen Intervallen (z. B. von 3—6 Sek.)[1] gereizt wird. Diese Erscheinung wird bei der Besprechung des echten Herztetanus oft in Betracht gezogen und für die Deutung des Wesens der Superposition der Kontraktionen grosses Gewicht auf sie gelegt.

Bornstein u. A. schreiben die Entstehung des echten Tetanus des Herzmuskels bei der Vergiftung mit Chloralhydrat, Alkohol, Kochsalz, auch Muskarin[2] u. s. w. der Vertiefung der Bowditch'schen Treppe (indem die erste Kontraktion bei rhythmischer Reizung weit stärker herabgesetzt wird, als die Zuckung

1) nach Bornstein, l. c., S. 344.
2) Rhodius u. Straub, l. c.

auf der Höhe der Treppe) und der Beschleunigung des optimalen Rhythmus der Reize für die Treppenbildung (z. B. 0,1—0,5 Sek.)[1] zu. Die Erklärung für die Entstehung des echten Tetanus hat man so zu geben versucht, als ob die Treppe, infolge der anfänglich nur sehr schwachen Kontraktionen, bei ihm nur umso schärfer aufträte. Man denkt sich also den Herztetanus als eine Treppenerscheinung, bei der infolge Verkürzung der refraktären Periode eine Verschmelzung auftritt.

Diese Annahme ist nich tzutreffend: 1.) Sie versuchen dabei einfach aus der Gleichheit in der Steigungsform der Kontraktionskurve den Anstieg des echten Tetanus mit der Bowditch'schen Treppe zu identifizieren (vgl. Bornstein, S. 372). Nun ist aber die Zunahme der Kontraktionshöhe in der Bowditch'schen Treppe mit der Zunahme der Kontraktionshöhe in der Superposition des echten Tetanus im Wesen nicht identisch; die erstere ist eine auf den Rhythmus der Reizung sich beziehende, von der Verschmelzung der Kontraktionen unabhängige, einfache Leistungszunahme des Herzmuskels, während die letztere eine wahre Summation der Kontraktionen ist. 2.) Hätten sich ferner die eine vertiefte Treppe zeigenden, rhythmischen Kontraktionen, von stark beschleunigtem optimalem Rhythmus, ohne weiters im betreffenden Zustande verschmolzen, so würde man einen typischen echten Tetanus erhalten (vgl. Bornstein, S. 352). Vorausgesetzt ist dabei, dass die refraktäre Periode bereits, entsprechend dem stark beschleunigten Rhythmus, verkürzt ist. Sonst wäre überhaupt die Auslösung der Kontraktionen von solch beschleunigtem Rhythmus und dann ihre Verschmelzung, nach dem Gesetz der rhythmischen Reaktion des Herzmuskels gegen schnell folgende tetanisierende Reize nie möglich (vgl. S. 131). Also ist die Verkürzung oder Aufhebung der refraktären Periode die erste Bedingung, und die Beschleunigung des optimalen Rhythmus kein ätiologisches Moment der Verschmelzung; die letztere kommt unabhängig vom optimalen Rhythmus, unter anderen Bedingungen zustande

1) 0,1 Sek. bei erwärmten (35—40° C.) Herzen, 0,5 Sek. b. m. NaCl vergift. Herzen, nach Bornstein, l. c., S. 371.

(vgl. S. 200). 3.) Die Superposition wird nicht von der Vertiefung der Bowditch'schen Treppe bedingt, sie und die letztere treten manchmal unabhängig von einander auf, sodass die Superposition bei der Verschmelzung der normalen rhythmischen Kontraktionen, die keine Treppe zeigen, ganz plötzlich beträchtlicherweise auf die normale Kontraktionshöhe stattfindet (vgl. S. 160 u. 161). Oder aber es entsteht typische Superposition, unter dem Einfluss tetanusbegünstigender Substanzen (z. B. vom Muskarin u. a.), unter Verschwinden der vor der Vergiftung vorhandenen Treppenerscheinung (vgl. S. 169); und schliesslich kann auch umgekehrt, der bei rhythmischen Kontraktionen eine deutliche Treppe zeigende Herzmuskel in einen einfachen Tetanus, ohne Superposition, geraten.

Die Superposition des echten Tetanus hat also bezüglich ihrer Entstehung im wesentlichen mit der sog. Vertiefung der Bowditch'schen Treppe und Beschleunigung des optimalen Rhythmus, oder überhaupt mit der Bowditch'sche Treppe, nichts zu tun, obwohl unter den Bedingungen der Superposition natürlich auch die Treppenerscheinung begünstigt werden kann.

3.) Höhe der tetanischen Kontraktion und „Alles- oder Nichts-Gesetz", — Deutung der sog. maximalen Kontraktion des Herzmuskels.

Die Höhe der bisher von Autoren mitgeteilten und in Frage kommenden echten Herztetani erreichte trotz typischen Ausdrucks der Superposition die Höhe der Einzelkontraktion oder der rhythmischen Kontraktionen des normalen Herzens meist nicht. Daher scheint allgemein die Ansicht zu herrschen, dass die Entstehung des Tetanus nur in solchem Herzen möglich ist, dessen Kontraktionen gegen den normalen Zustand stark herabgesetzt sind[1].

Von den zahlreichen echten Herztetani, die in meinen Versuchen zur Erscheinung kamen, habe ich aber bereits einige besonders typische Beispiele gegeben, bei denen die superponierte Kontraktion die normale Höhe der einzelnen oder rhythmischen Kontraktionen weit überschritt. Die

1) Vgl. Walther's Muskarintetanus, l. c. S. 626

rhythmischen Kontraktionen von grosser Exkursion des nicht-vergifteten, normalen Herzmuskels gingen in extremen Fällen, ganz plötzlich und direkt während des Verlaufs einer einmaligen Tetanisierung oder durch leichte Verstärkung der Reize in einen solchen ausgeprägten, echten Tetanus über, unter der Superposition, die sich dem Maximum der Kontraktion anschloss (s. S. 160—162). Nach den bisherigen Ansichten über die maximale Kontraktion (und refraktäre Periode) des Herzmuskels verbraucht der Herzmuskel auf einen überhaupt wirksamen Reiz hin sofort alle vorhandene, ihm augenblicklich zur Verfügung stehende Energie auf einmal, sodass auf die Kontraktion für Wiederaufspeicherung der für eine neue Kontraktion notwendigen Energie die sog. refraktäre Periode folgen muss. Dieser Erklärungsversuch trifft (ebensowie derjenige für die refraktäre Periode, s. u) nicht das Richtige. Nach dieser Annahme ist ein solcher direkter Übergang der rhythmischen Kontraktionen in den echten Tetanus unter Superposition der Kontraktionen (überhaupt Übersteigung irgend welcher rhythmischer Kontraktionen unter denselben Umständen) absolut unmöglich, denn dem Herzmuskel soll am Maximum einmaliger Kontraktion kein Rest der Kontraktionsenergie mehr übrig bleiben. Das Gesetz der maximalen Kontraktion in solchem Sinne verliert seine Geltung!

Die sog. maximale Kontraktion des normalen Herzmuskeles auf einen wirksamen Reiz nach dem „Alles- oder Nichts-Gesetz" oder „Gesetz der maximalen Reaktion" stellt also keineswegs das Maximum der Verkürzung dar, welches der Herzmuskel überhaupt zu erreichen fähig ist. Diese und andere Beobachtungsergebnisse führen zu dem Schlusse, dass die Kontraktion des normalen Herzmuskels (durch seine besonderen Vorrichtungen, s. u.) auf einen überhaupt wirksamen Reiz innerhalb einer gewissen Beschränkung (Hindernis zur Superposition) ad maximum ausgeführt wird. Die bisherigen Gesetze bezüglich der maximalen Kontraktion sind nur in diesem Sinne gültig. Die einzelnen oder rhythmischen Kontraktionen des Herzmuskels sind daher mit der Maximalzuckung des Skelettmuskels auf den Maximalreiz zu vergleichen und können, nach der

Beseitigung jener Beschränkung, wie beim Skelettmuskel durch Superposition der Kontraktionen noch weiter überschritten werden (echter Tetanus). Der einzige Unterschied besteht darin, dass diese Kontraktion (einzelne od. rhythmische) am Herzmuskel nach dem „Alles- oder Nichts-Gesetz" von der Stärke des Reizes unabhängig ist.

Diese Annahme, dass der Herzmuskel normalerweise maximale, aber passend beschränkte Kontraktionen ausführt, ist für die Physiologie des Herzens, ausser seiner zweckmässigen Kontraktion, nicht ohne besondere Bedeutung, denn man kann dadurch eine bequeme und rationelle Erklärung für die Tatsache finden, dass das Herz in seiner normalen Tätigkeit keine Ermüdung erfährt und ferner immer dazu bereit ist, sich jeglicher ungünstiger Umstandsänderung prompt anzupassen.

Der Grund dafür, dass die bisher angegebenen echten Herztetani unter der Höhe der Einzelkontraktionen oder der rhythmischen Kontraktionen des normalen Herzens zurückbleibt, ist wahrscheinlich der, dass die Autoren die Herztetani nur im fortgeschrittenen Stadium der Vergiftung oder anderen Schädigungen beobachteten, wo die Kontraktilität schon eine starke Abschwächung erlitt.

4.) Sitz der Muskarin- und Atropinwirkung, — Vaguselemente in der Herzspitze.

Durch die Untersuchungen Rouget's, Frank's und Walther's ist sichergestellt, dass durch Erregung der Vagusfasern im Ventrikel Bedingungen geschaffen werden, die ihn zu echtem Tetanus fähig machen. Durch Walther's Forschung, und auch durch meine Beobachtungen an der ausgeschnittenen Herzspitze, ist andererseits bestätigt, dass der Herzmuskel unter dem Einfluss der Muskarinwirkung in einen echten Tetanus versetzbar gemacht wird.

Die Wirkungen des Muskarins am Herzen des Frosches und wohl auch anderer Tiere sind identisch mit den Folgen der Reizung der hemmenden Vagusfasern, und alle Wirkungen des Muskarins werden prompt und vollständig durch die kleinsten Dosen Atropin aufgehoben. Aus diesen und vielen anderen Tatsachen wird allgemein der Schluss gezogen, dass das Muskarin

nicht direkt auf die sich rhythmisch kontrahierende Muskelsubstanz wirkt, sondern die hemmenden Vagusendigungen dauernd stark erregt (Schmiedeberg).

Aus der Analogie und der Übereinstimmung der Erscheinungen der Tetanusbildung bei der Vagusreizung und bei der Muskarinvergiftung scheint die Annahme Walther's gerechtfertigt, dass das Muskarin und die Vagusreizung dabei auf dieselben peripheren Apparate einwirken. Dazu dient als Stütze die Tatsache, dass der Muskarintetanus durch das die Vagusendigungen lähmende Atropin (das Gegengift des Muskarins) vollkommen aufgehoben wird. Dies ist aus meinen Versuchen, auch an der ausgeschnittenen Herzspitze, ebenso deutlich hervorgegangen. Daher muss Schmiedeberg's Annahme über den Sitz der Wirkung des Muskarins bis auf den peripheresten Herzteil hin erweitert, und eine Verbreitung der Vaguselemente in der Herzspitze anerkannt werden.

Aus dieser Ansicht ist zu folgern, dass die peripheren Vaguselemente bei der Tetanisierung des Herzmuskels miterregt werden und darum ein gleicher Effekt wie bei Frank-Walther's Versuch eintreten muss. Dafür spricht weiterhin die Tatsache, dass der Herzmuskel, wie ich bemerkte, durch genügend starke Tetanisierung normalerweise in einen Tetanus (einfachen, sowie echten) versetzbar ist. Dass dies von der Teilname dieser peripheren Vaguselemente abhängt, ist weiter dadurch bestätigt, dass, wie aus meinen Untersuchungen am isolierten Herzmuskel hervorgeht, eine kleine Dosis Atropin schon, unabhängig von der Erregbarkeitsveränderung, die Tetanisierbarkeit herabsetzt und weiterhin den (gesunden) Herzmuskel vollkommen zum Tetanus unfähig macht. Das ist nichts anders als die Folge der Ausschaltung des hemmenden Vaguseinflusses auf die Rhythmizität durch das Atropin.

Wir haben oben geschlossen, dass der ausgeschnittene, sowie auch der nichtausgeschnittene Herzmuskel, schon normalerweise tetanisierbar sind. Dagegen könnte man einwenden, dass der Herzmuskel sich dabei im normalen Zustande befindet. Eine sichere Entscheidung aber über den (normalen) Zustand des Herz-

muskels ist aber in der Tat sehr schwierig oder ganz unmöglich und hat auch keine absolute Bedeutung für die Beobachtung der Tetanisierbarkeit. Der Herzmuskel kann nicht, wie bestätigt, bei künstlicher Reizung unter normalen Verhältnissen, dem mitwirkenden, tetanusbegünstigenden Vaguseinfluss (Hemmung) auf seine charakteristischen Merkmale entgehen. Die Resultate der Tetanisierung des normalen Herzmuskels, die nur quantitativ verschieden sind, hängen in dieser Hinsicht davon ab, in welchem Grade der Vaguseinfluss dabei mitspielt. Dieser jedoch wird wieder durch die gegenseitigen Beziehungen zwischen der Stärke der Vaguserregung und dem Widerstand der rhythmischen Tätigkeit selbst der letzteren gegenüber bestimmt (vgl. u.).

5.) Beziehungen zwischen den Wirkungen des Maskarins und des Kampfers einerseits, und des Atropins und des Chloralhydrats andererseits.

Nach allen bisherigen Erfahrungen besteht die Wirkung des Kampfers auf das Herz in einer funktionellen Erregung sowohl der Nervenzentren, als auch aller Muskelteile. Der Kampfer hebt den Muskarinstillstand des Herzens auf, auch hindert er das Eintreten des letzteren. Das durch Chloralhydrat geschwächte oder zum Stillstand gebrachte Herz wird durch erregende Kampferwirkung wieder verstärkt oder zu neuen Schlägen angeregt.

Aus meinen Untersuchungen am ausgeschnittenen Herzmuskel hat sich ergeben, dass der Kampfer und andere Herztonica die Tetanisierbarkeit des Herzmuskels herabsetzen und ihn sogar zum Tetanus unfähig machen, ohne Abname, sogar unter Steigerung der allgemeinen Erregbarkeit. Fernerhin hat es sich gezeigt, dass die durch den Absterbungsvorgang oder durch Vergiftung mit Muskarin oder Chloralhydrat abgeschwächte, bezw. verlorengegangene charakteristische rhythmische Tätigkeit des Herzmuskels durch die wiederbelebende Kampferwirkung verstärkt bezw. wiederhergestellt wird. Diese Steigerung der Rhythmizität geht meist mit, aber zuweilen auch ohne Zunahme der Kontraktionshöhe vor sich. — Aus der Analogie mit der

Kampferwirkung auf das ganze Herz, und aus dem Charakter der Erscheinungen wird diese die Tetanisierbarkeit herabsetzende und die Rhythmizität anregende Wirkung des Kämpfers mit Recht als von erregender Natur angesehen.

Der diastolische Stillstand des Froschherzens durch Chloralhydrat (auch durch andere ähnliche Narkotica) wird weder durch nachträgliche Atropinapplikation aufgehoben, noch durch vorherige Atropinisierung verhindert. Es handelt sich dabei bekanntlich um eine funktionelle Ausschaltung (eine Narkose) der nervösen Zentren, von welchen die normalen Pulsationen abhängen, während die Kontraktilität des Herzmuskels erhalten bleibt.

Diese Substanzen erhöhen am isolierten Herzmuskel die Tetanisierbarkeit, vernichten die rhythmische Tätigkeit gegen äussere Reize und machen den Herzmuskel zu echtem Tetanus fähig. Der Herztetanus unter dem Einfluss der Narcotica wird durch ausreichende Mengen Atropin nicht in so vollkommener Weise aufgehoben wie beim Muskarintetanus; nach genügend starker Vergiftung ist der Versuch der Aufhebung des Tetanus durch Atropin vollkommen erfolglos. Die durch Atropin herabgesetzte oder zum Verschwinden gebrachte Tetanisierbarkeit wird andererseits durch diese Substanzen wieder gesteigert und der Herzmuskel zu Superposition und Tetanus fähig gemacht. — Die Tetanusbildung bei der Vergiftung mit Narcotica beruht ohne Zweifel auf deren lähmender Wirkung.

Betrachtet man diese Beobachtungsergebnisse, und dazu jene Annahme, nach der Muskarin die intramyocardialen Vaguselemente errege und Atropin dieselben lähme, so haben wir an einem ausgeschnittenen Herzmuskel durch zweierlei erregende (Muskarin und Herztonica) oder lähmende (Atropin und Narcotica) Mittel je zweierlei einander ganz widersprechende Effekte zur Folge. Als Ort und Stelle der Einwirkung der Herztonica und der Narcotica müssen also im Herzmuskel andere, physiologisch von den Vaguselementen selbständige Gebilde angenommen werden.

6.) Selbständigkeit der Rhythmizität und der Kontraktilität.

Unter dem Einfluss, welcher die Tetanusbildung des Herzmuskels begünstigt, nehmen auch die Kontraktionen neben der Steigerung der Tetanisierbarkeit gewöhnlich mehr oder weniger ab, sodass die Entstehung von Superposition und Tetanus meist auf ein starkes Herabsinken der Kontraktionshöhe folgt. So würde also der Schluss gezogen werden müssen, dass das Aufheben der Rhythmizität und die Entstehung von Superposition und Tetanus immer von einer starken Abnahme der Kontraktilität bedingt sind, und alle die Kontraktion abschwächenden Einwirkungen den Herzmuskel zu echtem Tetanus fähig machen. Dementgegen sind bereits die Beobachtungsergebnisse hervorgehoben worden. 1.) Wie wir in gewissem Stadium der Vergiftung mit den Narcotica sahen, kann man einen deutlichen Unparallelismus zwischen den Veränderungen der Rhythmizität und der Kontraktilität konstatieren, sodass die Höhe der einzelnen und rhythmischen, oder noch mehr der tetanischen Kontraktionen, noch merklich gross bleibt, während die rhythmische Fähigkeit des Herzmuskels schon völlig erloschen ist. 2.) Durchaus nicht alle Einwirkungen, welche die Kontraktion des Herzmuskels stark abschwächen, befähigen denselben zu echtem Tetanus, und es gibt Stoffe, wie Form- und Acetaldehyd und Chininsalz (nach Walther auch Kupfersalze, l. c., S. 626), welche wohl eine starke Herabsetzung der Kontraktion bewirken, aber den Herzmuskel nicht in Superposition und Tetanus versetzbar machen.

Ohne den Einfluss der tetanusbegünstigenden Substanzen kann die rhythmisehe Tätigkeit, wie wir an der nicht gänzlich gesunden Herzspitze gesehen haben, von Anfang an schon ganz verloren gegangen sein, während die Kontraktilität gut erhalten bleibt. Zur Erklärung kann man sich zwei Grundmöglichkeiten denken: 1.) Übererregung der tetanusbegünstigenden Vaguselemente und 2.) Erlöschen der rhythmischen Fähigkeit selbst. Die erste Möglichkeit wird dadurch ausgeschlossen, dass, wie schon erwähnt, in solchen Fällen sonst wirksame Atropingaben meist ganz erfolglos sind. Also bleibt nur noch die zweite Möglichkeit

als wahrscheinlich anzunehmen.

Ausserdem haben wir wiederholt beobachtet, dass die charakteristischen, regelmässig-rhythmischen Kontraktionen des gesunden Herzmuskels bei der Verstärkung der tetanisierenden Reize, oder zuweilen ganz plötzlich während des Verlaufs einer einmaligen Tetanisierung mit der kritischen Reizstärke, durch einfache Verschmelzung der Kontraktionen, infolge des Erlöschens der rhythmischen Tätigkeit, in einen einfachen Tetanus von gleicher Kontraktionshöhe, ja sogar zugleich unter Superposition in einen echten Tetanus übergehen, welcher somit die normale Höhe weit überschreitet (vgl. o.).

Im Gegenteil ist auch die Herabsetzung oder Aufhebung der Tetanisierbarkeit, infolge der Ausschaltung des Vaguseinflusses durch Atropin oder Erregung der Rhythmizität selbst durch Herztonica, nicht immer von einer Kontraktionszunahme begleitet.

Wie aus diesen Tatsachen ersichtlich ist, wird das Erlöschen oder Erregen der Rhythmizität des Herzmuskels nicht immer dementsprechend von einer Ab- oder Zunahme der Kontraktilität begleitet noch bedingt, es kann allein durch gewisse spezifische Vorgänge auftreten; — die Rhythmizität und die Kontraktilität sind also je als eine selbständige Qualität zu betrachten.

7.) Ursache der refraktären Periode und der anderen charakteristischen Merkmale des Herzmuskels, — „Besondere Vorrichtungen" im Herzmuskel.

Die refraktäre Periode ist die Zeitperiode des gegen neue Reize unerregbaren Zustandes des Herzmuskels, welche bei jeder Kontraktion stattfindet. Dabei lässt sich, wie bereits dargelegt, eine absolut-refraktäre (während der Zusammenziehung) und eine darauf folgende relativ-refraktäre Phase (während der Erschlaffung) unterscheiden. Die Steigerung der Tetanisierbarkeit des Herzmuskels hängt von der Abnahme der Refraktärität bezw. Verkürzung der refraktären Periode, und zwar ihrer zweiten Phase, ab. (s. o.).

Über das Wesen und die Ursache der refraktären Periode (oder der Refraktärität) ist die Erklärung nach dem

„Alles- oder Nichts-Gesetz" gewöhnlich folgendermassen gegeben worden: „Da eben bei jeder Kontraktion alle vorhandene Energie aufgebraucht wird, muss nach einer solchen erst eine gewisse Zeit verstreichen, bis die für eine neue Kontraktion notwendige Energie sich wieder aufgespeichert hat."[1] Nach dieser Erklärung durch Energiemangel muss die Tetanisierbarkeit des Herzmuskels durch Vaguserregung (Hemmung) mit Muskarin oder Lähmung mit Narcotica herabgesetzt werden, da die Wiederaufspeicherung der Energie infolge der dadurch bewirkten Kontraktilitätsstörung verzögert und somit die refraktäre Periode verlängert wird. Im Gegensatz dazu muss durch Erregung mit den Herztonica die Tetanisierbarkeit gesteigert werden. Die Erfahrung lehrt aber gerade das Gegenteil. Also handelt es sich bei der Ursache der refraktären Periode nicht um sekundäre passive, sondern um primäre aktive Vorgänge, welche auf eine besondere Tätigkeit zurückgeführt werden müssen.

Aus den oben vielfach gemachten Beobachtungen geht hervor, dass der Sitz der Refraktärität bezw. Rhythmizität und der Tätigkeit der beschränktmaximalen Kontraktion des normalen Herzmuskels als notwendige Folge zwischen den intramyocardialen Vagusendigungen und der kontraktilen Muskelsubstanz gesucht werden muss. Nach allen Beobachtungsresultaten scheint die folgende Annahme sehr wahrscheinlich: — Im Herzmuskel gibt es unter dem Vagus-einfluss stehende „besondere Vorrichtungen," durch deren aktive Vorgänge der Herzmuskel auf einen überhaupt wirksamen Reiz innerhalb einer gewissen Beschränkung eine maximale Kontraktion ausführt, indem dabei ein refraktärer Zustand gegen neue Reize im Herzmuskel verursacht wird (Fig. 28). — Herabsetzung der Funktion dieser besonderen Vorrichtungen verursacht also (bei der Tetanisierung) 1.) Sinken der Höhe der einzelnen maximalen Kontraktionen, 2.) Abnahme der Refraktärität bezw. Verschmelzung der Kontraktionen und 3.) Aufhebung der Beschränkung zur Entstehung der Superposition der Kontraktionen.

1) Landois-Rosemann, Lehrbuch der Physiologie. 1913, I. Bd, S. 113.

Frank (l. c.) ist der Ansicht, dass der unter dem Vagus-einfluss erzeugte echte Tetanus dadurch entstehe, dass besondere Einrichtungen im Herzen, die die unterbrochene Tätigkeit zu Stande kommen lassen, durch die gleichzeitige Erregung des Vagus mit der Reizung des Herzens ausser Funktion gesetzt werden (auch Walther l. c.). Rohde (l. c.) behauptet, dass er mittels Chloralhydrats eine funktionelle Ausschaltung der anatomisch nicht abtrennbaren nervösen Zentren in der Herzspitze, wodurch der Herzmuskel seine charakteristischen Eigenschaften zeigt, erreicht habe, uud er schliesst, dass seine Beobachtungen der neurogenen Theorie der Herzbewegung als Stütze dienen könnten.

Mit Hilfe dieser Hypothese kann man alle Erscheinungen in Bezug auf die charakteristischen Eigenschaften des Herzmuskels leicht erklären: Künstliche oder toxische Vaguserregung und Einwirkung der Narcotica oder dergleichen Einflüsse (wie Absterbung) verursachen durch Hemmung resp. Lähmung eine Herabsetzung und Aufhebung der Funktion der besonderen Vorrichtungen, und infolgedessen eine wahre Verkürzung oder Aufhebung der refraktären Periode, und machen den Herzmuskel zu einfachem oder echtem Tetanus fähig. Die Superposition des echten Tetanus ist die Folge der Aufhebung der Beschränkung bei der Verschmelzung der Kontraktionen. Atropin und Herztonica setzen die Tetanisierbarkeit herab und machen den Herzmuskel nichttetanisierbar infolge der Ausschaltung des mitwirkenden Vaguseinflusesses resp. direkter Erregung der besonderen Vorrichtungen. Die Wirkung des Adrenalins, eines Sympathicusgiftes, besteht darin, dass es diese Vorrichtungen direkt oder wahrscheinlich indirekt vonseiten der sympathischen Nervenelemente erregt. Aldehyde und Chininsalz beschädigen haupsächlich und ausschliesslich die kontraktile Muskelsubstanz; die letztere wird besonders durch Digitalisstoffe verstärkt.

Als Abweichung des beschädigten Herzmuskels von dem „Alles- oder Nichts-Gesetz," wurden auch in meinen Versuchen am mit Chloralhydrat vergifteten Herzmuskel stärkere tetanische Kontraktionen auf stärkere Tetanisierungen bewirkt. Dies ist nach dieser Annahme von den besonderen Vorrichtungen als Folge der Funktionsausschaltung der letzteren ganz natürlich und beruht auf einer Grundeigenschaft des Muskels, gerade wie beim Skelettmuskel.

8.) Wesen der besonderen Vorrichtungen im Herzmuskel und Vergleich mit den automatischen Nervenzentren des Herzens.

Diese besonderen Vorrichtungen im Herzmuskel lassen sich, in Bezug auf ihren Zusammenhang mit den Herznerven und der kontraktilen Muskelsubstanz, vergleichen mit den automatischen Nervenzentren des Herzens (nach der neurogenen Anschauung); in der Tat stimmen die beiden, wie oben eingehend dargelegt, in physiologischer, sowie auch pharmakologischer Hinsicht ganz überein (Fig. 28). Die beiden Gebilde beherrschen die rhythmische Tätigkeit des Herzens resp. des Herzmuskels, und ihre Funktionsstörung durch indirekte (vonseiten der Herzeerven) und direkte Beeinflussung verursacht je eine Rhythmizitätsveränderung. Der einzige Unterschied in der Erscheinung besteht dabei nur darin, dass bei den genannten besonderen Vorrichtungen eine Steigerung der Tetanisierbarkeit und eine Befähigung des Herzmuskels zum Tetanus, während bei den automatischen Zentren, infolge des Erlöschens der Automatie, eine Pulsverlangsamung und schliesslich ein diastolischer Stillstand des ganzen Herzens hervorgerufen werden. Die Natur der beiden Veränderungen ist indessen vollkommen dieselbe.

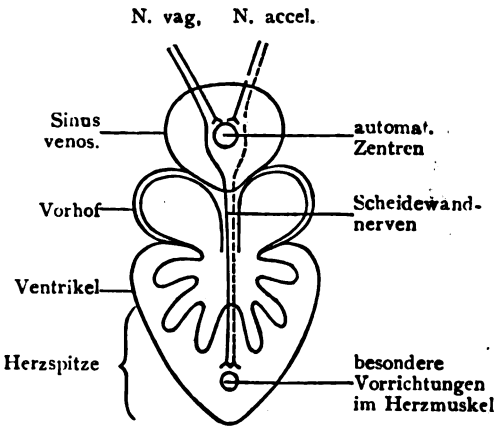


Fig. 28. Schema der Innervation des Froschherzens.

Für diese besonderen Vorrichtungen nehmen die Neurogenisten eine Art nervöses Gebilde im Herzmuskel an, während die Myogenisten sie den spezifischen Eigenschaften der Muskulatur selbst zuschreiben. Die Erscheinungen der Veränderungen der charakteristischen Merkmale der Herzmuskeltätigkeit sind aber zu kompliziert und zu regelmässig, um einfach mit der

Tätigkeitsänderung der kontraktilen Muskelsubstanz allein erklärt zu werden. Die Annahme dieser besonderen Vorrichtungen im Herzmuskel, analog den automatischen Herzzentren, ist also aus der Übereinstimmung der Beobachtungsresultate nicht unrecht, mögen sie nun muskulöser oder nervöser Natur sein. Nach allen Beobachtungsergebnissen klingt die neurogene Annahme viel mehr wahrscheinlich.

Bei dieser Gelegenheit will ich daran erinnern, dass Bethe (1903)[1] in seinen Untesuchungen über die Verbreitung von Nervenelementen im Ventrikel des Froschherzens in der Herzspitze, welche allgemein als ganz ganglienzellenfrei angenommen war, Ganglienzellen nachgewiesen hat, die in das die Muskelfasern umspinnende Nervennetz zerstreut sind.

Beiläufig sei mir gestattet, hier über die Natur der Ursprungsreize für die Herzbewegung meine Ansicht, die von meinen Beobachtungsresultaten ausgeht, zu äussern. Nach der bisherigen Annahme, entstehen diese Ursprungsreize in den Reizbildungszentra zunächst in Form von Dauerreizen, diese werden hier aber durch die refraktäre Periode in rhythmische Einzelreize umgesetzt. Diese Annahme ist dadurch begründet, dass am Venensinus sowie an den spontanschlagenden grossen Herzvenen die kompensatorische Pause fehlt.[2] Diese Annahme widerspricht aber meinen und anderen Beobachtungsresultaten. Werden die zunächst als kontinuierliche entstandenen Ursprungsreize erst durch die refraktäre Periode in die rhythmischen umgewandelt, so müsste der Schlagrhythmus des Herzens durch die die refraktäre Periode verkürzende Wirkung des Vagus sowie der Narcotica natürlich immer beschleunigt werden. Die Tatsachen lehren aber gerade das Gegenteil, sodass durch diese Einwirkungen das Herz vielmehr, infolge der immer zunehmenden Pulsverlangsamung, schliesslich in der Diastole stillsteht. Diese Erscheinung kann nach jener Annahme keine Erklärung finden. Es bleibt also nur anzunehmen, dass die Ursprungsreize für die Herzbewegung schon von

1) Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig, 1903. S. 90. Vgl. auch Heinz, Exp. Path. u. Pharm. 1904. Bd. I, S. 667.

2) Vgl. Landois-Rosemann, Lehrbuch der Physiologie. 18 Aufl. 1913. Bd. I, S. 114, 115, 119.

Anfang an die rhythmischen sind, und diese durch verschiedene mittelbare und unmittelbare Einflüsse urspünglich beschleunigt oder verlangsamt werden. Für das Fehlen der kompensatorischen Pause an der Reizbildungsstelle kann die Erklärung so gegeben werden, dass die Ursprungsreize natürlich viel stärkere Wirksamkeit besitzen, als die weiter fortgeleiteten, sodass die Systole, die sonst fehlt, in der physiologischen Reizperiode nach der vorangehenden Extrasystole (in Form der Extrakontraktion der letzteren) ausgelöst wird, wie ich dies schon mit starken Extrareizen bewiesen habe (s. S. 152, vgl. a. Fig. 4).

9.) Begriff der Tetanisierbarkeit des Herzmuskels und Einfluss vonseiten der allgemeinen Erregbarkeit.

Wie oben erwähnt, nehmen wir im Herzmuskel, ausser der kontraktilen Muskelsubstanz, zwei an seiner rhythmischen Tätigkeit teilnehmende Gebilde, die die Rhythmizität verursachenden, besonderen Vorrichtungen und die darauf hemmend wirkenden Vaguselemente, an; und es lassen sich je nach der Entstehungsweise und dem Verhalten gegen Atropin zwei Grundarten der Herztetani unterscheiden:

1. Art: Solche Tetani, die unter dem hemmenden Vaguseinfluss auf die besonderen Vorrichtungen entstehen, also durch kleinste Atropingaben vollkommen aufgehoben werden können.

2. Art: Solche, die unabhängig vom Vaguseinfluss sich auf die Funktionsstörung der besonderen Vorrichtungen selbst beziehen, also durch voll wirksame Atropingaben weder aufgehoben, noch behindert werden können.

Es können natürlich auch viele solche Herztetani bestehen, die unter den kombinierten Einflüssen beider Komponenten erzeugt werden, sodass die Reaktion gegen Atropin nicht immer typischerweise ausfällt (S. 173, 190).

Man versteht also unter „Tetanisierbarkeit" des Herzmuskels eine physiologische Summe von Tätigkeiten beider Elemente bei der Reizung. Da jedes Element

durch verschiedene Einflüsse erregt oder gelähmt wird, so finden Steigerung und Herabsetzung der Tetanisierbarkeit je durch zweierlei selbständige Vorgänge (Erregung und Lähmung) statt (s. o.).

Die Tetanisierbarkeit ist praktisch von der Reizempfänglichkeit in der refraktären Periode abhängig, und die letztere wird wiederum auch von der allgemeinen Erregbarkeit des Gewebes beeinflusst, wie wir bei der die Erregbarkeit enorm herabmindernden Apomorphin- und Cocaïnvergiftung eine starke Herabsetzung der Tetanisierbarkeit gesehen haben. Es muss also bei der Besprechung einer wahren Veränderung der Tetanisierbarkeit der Einfluss vonseiten der allgemeinen Erregbarkeit zugleich berücksichtigt und ausgeschlossen werden. Die Tetanisierbarkeit (bezw. Reizempfänglichkeit in der refraktären Periode) verändert sich gewissermassen unabhängig von der allgemeinen Erregbarkeit, da die Refraktärität sich eigentlich auf die Funktion der besonderen Vorrichtungen bezieht; sie kann unter deutlicher Steigerung der allgemeinen Erregbarkeit stärker herabgesetzt werden (Kampfer u. a.), und umgekehrt (Narcotica u. a.). Also kann man von der Veränderung der Reagierbarkeit in der refraktären Periode (geprüft mit Extrareizen) einen direkten Rückschluss auf die gleichsinnige Veränderung der allgemeinen Erregbarkeit nicht ziehen, wie Straub (l. c.) bei Kohlensäurevergiftung und Boehme (l. c.) bei Chloralhydratvergiftung es taten. Diese zwei scheinbar kongruenten Erscheinungen der Veränderung der Erregbarkeit müssen voneinander streng gesondert behandelt und dürfen nicht verwechselt werden.

Es ist auch bemerkenswert, dass die allgemeine Erregbarkeit trotz beträchtlicher Störung der Kontraktilität und Rhythmizität (wie bei Vergiftung mit Muskarin, Narcotica, Aldehyde, Chininsals usw. und sogar Absterbung) bis zum Ende fast unverändert bleiben kann und nur durch besondere Gifte, wie Apomorphin und Cocaïn, enorm herabgesetzt wird.

Anhang: — Über das Herzflimmern.

Im Anschluss an die Studien über Wesen und Bedingungen der Tetanusbildung des Herzmuskels wollen wir auch Rücksicht

auf das sog. Herzflimmern nehmen. Unter Herzflimmern versteht man fibrilläre Zuckungen der stillstehenden Herzmuskulatur. Es wird gewöhnlich als eine Art Tetanus, und zwar als ein ungeordneter betrachtet; das flimmernde Herz zeigt aber keine kraftvolle Härtung wie beim eigentlichen Tetanus oder in der normalen Systole, sondern fühlt sich immer schlaff an.

Das Flimmern wird oft an solchen durch Einatmen konzentrierten Chloroformdampfes plötzlich zum Tode geführten Herzen bei der Obduktion gefunden. Das Herzflimmern tritt weiterhin bei dem durch Chloroformierung diastolisch stillstehenden Herzen erst nach Kneten ein (Ratimoff u. Kronecker, 1884)[1].

Magnus (1902)[2] beobachtete am nach Langendorff isolierten Katzenherzen, dass Durchleiten von reinem Kohlensäuregas durch den Coronalkreislauf die rhythmische Schlagfolge des Herzens sehr schnell hemmte und es unter Flimmern zum Stillstand führte (dagegen gelang das nicht mit Sauerstoff- oder Wasserstoff-Zuführung).

Seligmann (1905)[3] gibt an, dass das Flimmern des überlebenden Herzens (auch das durch Tetanisierung künstlich erzeugte) durch Kampfer beseitigt und das Herz wieder zum regelmässigen Schlagen gebracht werden kann (auch durch Digitalisstoffe, Gottlieb und Magnus, 1904, l. c.).

Winterberg (1907)[4] Stellte am Säugetierherzen eingehende Versuche über die Entstehung des Flimmerns und Nachflimmerns des Herzens durch direkte Reizung des Vorhofs mit Strömen von verschiedener Stärke an, und fand: 1.) Auftreten einzelner oder gehäufter aurikulärer Extrasystolen. 2.) Bei Stromverstärkung kommt es während der Dauer der Reizung zu heftig durcheinanderzuckenden, feineren und gröberen Kontraktionen der Vorhofmuskulatur. 3.) Nach einer weiteren Verstärkung tritt das eigentliche Flimmern ein, die Kurve verläuft mit nur feinsten Zacken gerade (vgl. seine Fig. 1. 2, 3 u. 4). — Er fand ferner, dass mässige Erregung des Vagus vom Stamme aus die Erzeugung des Nachflimmerns des Vorhofs, während Erregung des N. accelerans nur auf das Flimmern des Vorhofs einen nachweisbaren, und zwar verkürzenden Einfluss ausübt.

Weitere Untersuchungen Winterberg's (1908)[5] ergaben, dass im Stadium der Erregung der kardialen Hemmungsapparate durch Pilokarpin, Nikotin, Muskarin und Physostigmin direkte faradische Reizung ein Nachflimmern des Vorhofs bewirkte, welches vor der Vergiftung und nach dem Abklingen der Giftwirkung fehlte. Atropin (auch Curare) hob das mit diesen Substanzen hervorgerufene Nachflimmern völlig auf

---

1) Ratimoff und Kronecker, Über die Wirkung des Chloroforms auf das Herz und die Atmungsorgane. Du Bois-Reymond's Archiv. 1884, S. 576.

2) Magnus, Die Tätigkeit des überlebenden Säugetierherzens bei Durchströmung mit Gasen. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 47, S. 200.

3) Seligmann, Zur Kreislaufswirkung des Kampfers. Archiv f. exp. Path u. Pharm. 1905, Bd. 52. S. 333.

4) Winterberg, Studien über Herzflimmern. I. Mittellung: Uber die Wirkung des N. vagus und accelerans auf das Flimmern des Herzens. Archiv f. d. ges. Physiol. 1907, Bd. 117, S. 223.

5) Winterberg, Studien über Herzflimmern. II. Mitteilung: Über die Beeinflussung des Herzflimmerns durch einige Gifte. Archiv f. d. ges. Physiol. 1908, Bd. 122, S. 362.

und Dosen, welche die Hemmungswirkung des Vagus vom Stamme aus vollständig aufheben, im allgemeinen auch das Nachflimmern des Vorhofs, selbst bei Anwendung der stärksten Ströme, fast vollständig verhindern. Nach ihm gibt es auch noch andere Herzflimmern, die durch vollständige Atropinlähmung des Vagus nicht verhindert oder aufgehoben werden können. Solche werden nach starker und namentlich nach lange fortgesetzter Faradisierung der Vorhöfe oder nach Vergiftung mit Calciumchlorid ausgelöst.

Über das Wesen der Entstehung des Herzflimmerns war bisher wenig bekannt. Winterberg selbst sagt, dass nicht entschieden ist, ob es sich dabei um eine Lähmungs- oder um eine Erregungserscheinung handelt. Nach Winterberg erklärt sich das Flimmern dadurch, dass sich infolge des starken Reizes, der die Muskulatur trifft, an zahlreichen Punkten des Herzens Automatie entwickelt. Vergleicht man diese Beobachtungsergebnisse Winterberg's und anderer Autoren mit denen in meinen Studien über die Tetanusbildung des Herzmuskels und über die Beeinflussung durch verschiedene äussere Momente, so findet man eine merkwürdige Übereinstimmung zwischen beiden; das Herzflimmern wird nämlich unter denselben Bedingungen wie der Herztetanus erzeugt und aufgehoben. Es lässt sich also mit Recht der Schluss ziehen, dass das Flimmern von dem Tetanus, zwar anscheinend sehr verschieden, doch im Wesen von denselben Vorgängen ausgeht und seine Entstehung sich wahrscheinlich auf eine abnorme Erregung und eine Zustandsänderung des Herzmuskels zurückführen lässt, welche letztere durch Hemmung vonseiten der Vaguselemente und durch Lähmung der besonderen Vorrichtungen bedingt wird. Der Unterschied zwischen beiden besteht nur darin, dass beim Flimmern die Höhe der Kontraktion sehr gering und in der Nähe der Abszisse bleibt. Das Herzflimmern ist also als eine Art Tetanus von sehr schwacher Verkürzung zu betrachten.

Zusammenfassung.

1.) Meine verbesserte Versuchsmethode an der ausgeschnittenen Herzspitze (S. 135) ist für genaue Beobachtungen der Kontraktionszustände der letzteren gut verwendbar (S. 164).

2.) Die isotonische Zuckung des isolierten Herzmuskels (dre Herzspitze) zeigt durch längere Latenz, langsameren Verlauf und

eigenartige Form der Zuckungskurve von der isotonischen Zuckung des Skelettmuskels Abweichungen (S. 140). Bei niedrigeren Temperaturen sind Latenz (S. 141), Höhe (S. 142) und Dauer (S. 143) der Zuckung beträchtlich gross (die Höhe ist am grössten gegen 5° C.); sie nehmen mit der Temperatursteigerung immer ab, indem dabei die Form der Zuckungskurve sich verändert (S. 144). Die Höhe und Dauer der Zuckung nehmen aber wieder zu, wenn die Temperatur über etwa 38° C., bei welcher Temperatur die Zuckungen am kleinsten sind, bis gegen 48° C. gesteigert wird, bei welcher Temperatur Wärmekontraktur eintritt (S. 142, 144). Die Verstärkung des Reizes verkürzt die Latenzdauer, aber die Zuckungsdauer, und zwar An- und Abstiegszeit der Zuckung bleiben konstant (S. 146).

3.) Die refraktäre Periode des Herzmuskels dauert nicht nur während, sondern auch gewisse Zeit lang nach dem Maximum der Zusammenziehung an (S. 148). Man unterscheidet in der refraktären Periode die erste, absolut-refraktäre (während der Systole) und die zweite, relativ-refraktäre (u. zw. immer abnehmende) Phase (während der Diastole) (S. 150, 151). Die Dauer der refraktären Periode eines Präparates ist der zeitliche Ausdruck für das Verhalten von dessen Unerregbarkeits-Zustande, der Refraktärität, einem wirksamen Extrareiz gegenüber und hängt stets von der Stärke des betreffenden Reizes einerseits (S. 151), und ganz im besonderen vom Grad der Refraktärität selbst im betreffenden Zeitmoment andererseits (S. 200), ab. Die sog. Verkürzung der refraktären Periode bezieht sich hauptsächlich auf ihre zweite Phase (S. 151).

4.) Der normale Herzmuskel (ausgeschnittener, sowie nicht-ausgeschnittener in situ) ist theoretisch (S. 151) und praktisch (S. 153 — 156) durch genügend starke tetanisierende Reize tetanisierbar; die rhythmischen Kontraktionen gehen bei Verstärkung der Reize unter Verschmelzung der Kontraktionen in den Tetanus über (S. 156). Die Verschmelzung der rhythmischen Kontraktionen geschieht dabei einfach (einfacher Tetanus) (S. 159) oder, unter gewissen Umständen, sogar (zuweilen ganz plötzlich (S. 161, 162)) unter Superposition (echter Tetanus) (S. 160, 199).

5.) Das Gesetz der rhythmischen Reaktion des ruhenden Herzmuskels gegen tetanisierende Reize und das Gesetz der kompensatroischen Pause bezw. Gesetz der Erhaltung der phy-

siologischen (oder künstlichen) Reizperiode des pulsierenden Herzmuskels gegen Extrareize sind also nur gültig, wenn die tetanisierenden resp. die die Pulsation bewirkenden Reize nicht stark sind; diese Gesetze gelten für starke Reize nicht mehr (S. 152, 200).

6.) Im Herzmuskel nehmen wir die Vagusendigungen an, welche sich bis zu den peripheresten Partien verbreiten (S. 206). Dass der Herzmuskel normalerweise tetanisierbar ist, rührt von der Teilnahme der hemmenden Vaguselemente her, welche bei der Reizung miterregt werden (S. 206). Ausschaltung des Vagusein-flusses durch Atropinisierung macht also den Herzmuskel (gesunden) nichttetanisierbar (S. 171 — 173).

7.) Die Superposition der Herzmuskelkontraktionen kann auf den normalen Einzelkontraktionen oder rhythmischen Kontraktionen entstehen, sodass die superponierte tetanische Kontraktion die letzteren weit überschreitet (S. 160, 169, 188). Die sog. maximale Kontraktion des Herzmuskels nach dem „Alles- oder Nichts-Gesetz" stellt also keineswegs das Maximum der überhaupt möglichen Kontraktion dar, sondern nur das Maximum der Verkürzung, welche der Herzmuskel auf einen überhaupt wirksamen Reiz innerhalb einer gewissen Beschränkung (Hindernis zur Superposition) ad maximum ausführt (S. 204). Diese maximale Kontraktion ist daher mit der Maximalzuckung des Skelettmuskels auf den Maximalreiz zu vergleichen (S. 204).

8.) Entstehung der Superposition der Kontraktionen des echten Tetanus ist nicht die Folge der sog. Vertiefung der Bowditch'schen Treppe und Beschleunigung des optimalen Rhythmus der Reize für die Treppenbildung, sie hat überhaupt mit der Bowditch'schen Treppe im wesentlichen nichts zu tun, obwohl unter den Bedingungen der Superposition auch die Treppenerscheinung begünstigt werden kann (S. 202, 203). Sie ist die Folge der Aufhebung der Beschränkung oder des Hindernisses dazu (S. 204).

9.) Das Auftreten der refraktären Periode bei der Herzmuskelkontraktion ist keineswegs auf sekundäre, passive Vorgänge infolge der Ausnutzung der Kontraktionsenergie zurückzuführen; vielmehr handelt es sich um primäre, aktive Vorgänge der besonderen Tätigkeit des Herzmuskels (S. 211).

10.) Als Sitz der charakteristischen Merkmale des Herzmuskels, nehmen wir im Herzmuskel, zwischen den intramyocar-

dialen Vagusendigungen und der kontraktilen Muskelsubstanz, unter dem Vaguseinfluss stehende besondere Vorrichtungen an, durch deren aktive Vorgänge der Herzmuskel auf einen überhaupt wirksamen Reiz innerhalb einer gewissen Beschränkung (Hindernis zur Superposition) eine maximale Kontraktion ausführt, indem dabei ein refraktärer Zustand gegen neue Reize im Herzmuskel geschaffen wird (S. 208, 211). Diese Vorrichtungen stimmen in physiologischer, sowie auch pharmakologischer Hinsicht mit den automatischen Nervenzentren des Herzens ganz überein (S. 207, 208, 213); sie mögen entweder muskulöse oder nervöse Gebilde sein, sind aber viel wahrscheinlicher von nervöser Natur (S. 214).

11.) Die Tetanisierbarkeit des Herzmuskels ist von der physiologischen Summe von Tätigkeiten der Vaguselemente und der bosonderen Vorrichtungen abhängig (S. 215). Sie wird infolge der Hemmung auf die letzteren durch künstliche oder toxische (Muskarin) Vaguserregung (S. 168). oder infolge der Lähmung der besonderen Vorrichtungen selbst durch Absterbung (S. 164) und Narcotica (Chloralhydrat (S. 187), Chloroform (S. 191), Äther (S. 193), Alkohol (S. 193), und Kohlensäure (S. 194)) gesteigert; sie wird dagegen durch Ausschaltung des mitwirkenden Vaguseinflusses mit Hilfe von Atropin (S. 171), oder durch indirekte (vonseiten des Sympathicus, Adrenalin (S. 181)) oder direkte Erregung (Kampfer (S. 175) und Helleboreïn (S. 178)) der besonderen Vorrichtungen herabgesetzt (S. 207, 208, 212). Sie wird auch durch die allgemeine Erregbarkeit herabsetzende Substanzen, wie Apomorphin (S. 182) und Cocaïn (S. 185), relativ herabgesetzt (S. 216).

12.) Beim Erlöschen der Rhythmizität durch tetanusbegünstigende Einflüsse kann die sog. refraktäre Periode (richtiger Refraktärität) völlig aufgehoben werden; es wird dann durch minimale Reize schon ein glatter, echter Tetanus bewirkt (S. 190, 194). Unter solchen Einflüssen kann eine stärkere und vollkommenere, tetanische Kontraktion durch stärkere Reizung ausgelöst werden (S. 170, 189, 212). Herztetanus bei der Vergiftung mit Narcotica wird durch Atropin weder aufgehoben, noch verhindert (S. 190, 192, 195, 208).

13.) Die allgemeine Erregbarkeit, die Kontraktilität und die Rhythmizität bezw. Tetanisierbarkeit sind je eine selbständige Qualität des Herzmuskels (S. 164, 183, 185, 194, 209, 210, 216); sie werden durch spezifische Gifte und Vorgänge in spezifischer Weise

beeinflusst. Die allgemeine Erregbarkeit wird durch Kampfer (S. 175) gesteigert; sie kann, trotz starker Beschädigung der anderen Qualitäten, lange unverändert bleiben (S. 164, 168, 171, 181, 191, 198, 199); sie wird besonders durch Apomorphin (S. 182) und Cocaïn (S. 184) in bedeutendem Masse herabgesetzt. Es machen durchaus nicht alle die Kontraktilität störenden Einwirkungen den Herzmuskel in echten Tetanus versetzbar; Form- und Acetaldehyd (S. 196) und Chininhydrochlorid (S. 199) beeinträchtigen hauptsächlich und ausschliesslich die Kontraktilität, ohne den Herzmuskel dabei zu Superposition und Tetanus zu befähigen (S. 198, 199). Helleboreïn (S. 179) bewirkt auch eine bedeutende Verstärkung der Kontraktilität (S. 212).

14.) Die Ursprungsreize für die Herzbewegung entstehen in den Reizbildungszentren wahrscheinlich von Anfang an in Form von rhythmischen Reizen und werden ursprünglich durch unmittelbare oder mittelbare Einflüsse beschleunigt oder verlangsamt (S. 214).

15.) Das Herzflimmern ist als eine Art Tetanus von sehr schwacher Verkürzung zu betrachten. Es bezieht sich das Herzflimmern auf eine abnorme Erregung und eine Zustandsänderung des Herzmuskels und wird unter denselben Bedingungen wie der Herztetanus hervorgerufen (S. 218).

(Fukuoka, am 19. Dezember 1920.)

Aus dem Physiolog. Institut der Kaiserl. *Kyushu*-Universität
zu *Fukuoka*, *Japan*.
(Director: Prof. Dr. Makoto Ishihara.)

Serobiologische Untersuchungen über die Verwandtschaftsverhältnisse zwischen den Dikotyledonen und Gymnospermen.

von

Dr. phil. **Hitoshi Kojima**,

Assistent am Institut.

(*Eingegangen am 21. Dez. 1920*)

Inhaltsverzeichnis.

I. Einleitung.
II. Versuchsmaterial und Methodik.
III. Versuchsresultate.
IV. Diskussion.
V. Zusammenfassung.
Versuchsprotokolle.
Literaturverzeichnis.

I. Einleitung.

Die serologischen Untersuchungsmethoden, welche in der Medicin lebhaft studiert und angewendet werden, wurden auch in die Botanik eingeführt und es sind schon viele Untersuchungen mit diesen Methoden veröffentlicht worden (vgl. Nevinny [25]). Aber die Frage des phylogenetischen Ursprungs der Dikotyledonen, worüber bisher nur morphologisch oder paläontologisch discutiert wurde, ist noch nicht serologisch untersucht worden. Um diese Lücke auszufüllen, stellte ich als den ersten Schritt dazu serologische Versuche über etwaige verwandtschaftliche Beziehungen zwischen den Dikotyledonen und Gymnospermen an. Die so erzielten Versuchsresultate mögen in folgendem kurz mitgeteilt werden.

II. Versuchsmaterial und Methodik.

Für phylogenetische Untersuchung sind zwar die Pollen, welche allen Pflanzenarten homolog und frei von äusseren Einflüssen sind, vorteilhaft als Versuchsmaterial anzuwenden, aber erstens ist es schwierig, sie in grosser Menge zu sammeln und zweitens scheinen sie nicht bequem benutzbar für serologische Untersuchungen zu sein. Nach Magnus u. Friedenthal (24) sind getrocknete Pollen nicht zu serologischen Zwecken verwendbar und Dunbar (7) meint, dass es auch mit frischen Pollen schwer ist, Immunserum zu gewinnen. Als Versuchsmaterial wählte ich deswegen die Samen aus, aus welchen die Eiweissstoffe im allgemeinen relativ leicht zu extrahieren sind, und zwar die möglichst frisch aufgesammelten. Als Untersuchungsmethode benutzte ich die vielfach zur Differenzierung der Pflanzeneiweisse verwendete Präcipitationsmethode[1] und zwar die von Koketsu[2] modificierte.

Die Eiweissstoffe für Injektion, sowie Präzipitation wurden aus den Samenpulvern einfach durch physiologische NaCl-lösung extrahiert. Es wurde dazu zuerst das Integument abgeschält und der übrig gebliebene Nucleus, welcher hauptsächlich dem Embryo bei Leguminosen u.a., bei Castanea u.a. aber dem Endosperm entspricht, wurde möglichst fein zermahlen. Die so hergestellte pulverige Masse wurde dann mit Petroläther versetzt, um Harze, Fette und andere zu entfernen, ½–1 Stunde lang geschüttelt, dann schnell durch Filterpapier abfiltriert und der Rückstand mittelst Ventilators ausgetrocknet. Von kleinen Samen, wie bei Pinus, ist die Samenhülle aber schwer zu entfernen, deswegen wurden sie zusammen mit der Hülle zermahlen und dann mit Petroläther versetzt. So trennten sich bald gröbere am Boden gesunkene Körnchen von feineren im Petroläther suspendierten. Diese letzteren wurden ½–1 Stunde lang geschüttelt und dann stehen gelassen, bis sie gänzlich hinuntersanken. Dieser Bodensatz wurde abfiltriert und vom Petroläther durch Ausdunstung befreit. Wenn es sich um wasserreiche Samen handelte, so wurde 95–96% Alkohol anstatt Petroläthers verwendet, um sie zu entwässern und

1) Kowarski (18), Bertarelli (4), Magnus und Friedenthal (21–24) (20), Relander (27), Gohlke (12), Fellmer (10) usw.

2) Koketsu (17).

zugleich zu entfetten; wenn nötig, wurde dann die so bereitete Masse mit Petroläther behandelt. Bei Abies wurde die Entfettung mit Aether und bei Cycas wurde keine solche Vorbehandlung ausgeführt, aus denselben Gründen, die schon Koketsu (17) angab.

Die auf die oben erwähnte Weise hergestellte feinpulverige Masse, und zwar in der Regel immer die frisch bereitete, wurde dann mit physiologischer (0.85 %) Kochsalzlösung extrahiert. Zur Herstellung des Injektionsextraktes wurde 1 g. Samenpulver mit 5–10 cc. steriler Kochsalzlösung versetzt, ungefähr eine Stunde lang geschüttelt und nadn abfiltriert. Eine Neutralisierung mit Sodalösung, wie Gohlke (12) es angibt, wurde nicht ausführt. Die Injektion geschah intraperitoneal, jedesmals 10 cc. oder intravenös, jedesmal 5 cc. für ein 2–2.5 kg schweres Kaninchen, in Intervallen von 2–3 Tagen, im ganzen 4–6 mal. Am 7.–8. Tage nach der letzten Injektion wurde eine Probeblutentnahme gemacht. Wenn dabei der Serumwert noch nicht genügend hoch war, wurde die Injektion noch ein- oder zweimal wiederholt. Das so gewonnene Immunserum wurde in kleinen braunen Ampullen, mit Carbol versetzt (0.5%) und im Eisschrank aufbewahrt.

Das Untersuchungsextrakt wurde auf dieselbe Weise wie das Injektionsextrakt hergestellt. Brauchbare Eiweisslösungen konnten bei Leguminosen, Rosaceen, Cucurbitaceen, Gymnospermen u.a. durch Zusatz von 20–100 cc. Kochsalzlösung zu je 1 g. Samenpulver gewonnen werden, doch bei anderen schwerer extrahierbaren Arten, wie Castanea, Pasania, Polygonum u.a. durch Zusatz von 3–5 cc. Bei Castanea, Juglans u.a. war die Extraktion sehr schwierig mit der physiologischen Kochsalzlösung, wenn auch leichter mit hochprocentiger Kochsalzlösung (10%)[1]. Die Extrakte wurden zuerst mit Filterpapier und weiter mit dem Asbestfilter (Allihn) abfiltriert, um wasserklar werden zu lassen. Sie reagierte meist sauer, deswegen mit 1% Sodalösung neutral oder schwach alkalisch gemacht. Zur Messung des Eiweissgehaltes wurde der Einfachheit halber das Albuminimeter nach Aufrecht (3) verwendet, weil es sich in vielen Vorversuchen herausstellte, dass die mit diesem gewonnenen Resultate gut mit denjenigen durch die Mikro-Kjeldahl-N-bestimmung[2] übereinstimmen.

---

1) vgl. Osborne (26).
2) Abderhalden (1)

Die meisten Extrakte enthielten mehr als 0.1% Eiweiss. Diese wurden mit physiologischer Kochsalzlösung entsprechend verdünnt, so dass sie alle den gleichen 0.1% Eiweissgehalt zeigten. Dann wurden sie mit dem Kaninchennormalserum gleichen Volumens vermischt und eine Stunde lang im Brutschrank 37°C gehalten (inzwischen wiederholt geschüttelt), und der dadurch entstandene Niederschlag wurde abzentrifugiert. Die so behandelten Extrakte reagierten nicht mehr mit dem Kanichennormalserum[1]. Die Extrakte wurden folgendermassen mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt :—

Nummer d. Verdünnung	1.	2.	3.	4.	5.
Grad d. Verdünnung	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32
Eiweissgehalt %	0.025	0.0125	0.006	3.13×10^{-3}	1.56×10^{-3}

Nummer d. Verdünnung	6.	7.	8.	9.	10.
Grad d. Verdünnung	1 : 64	1 : 128	1 : 256	1 : 512	1 : 1024
Eiweissgehalt %	7.81×10^{-4}	3.91×10^{-4}	1.95×10^{-4}	9.77×10^{-5}	4.88×10^{-5}

Bei wenigen Pflanzenarten konnte ich aber nur Extrakte gewinnen, deren Eiweissgehalt zwischen 0.1 und 0.05% lag. In dem Fall wurde der Eiweissgehalt durch die Kochsalzlösung zu 0.05% corrigiert und dann mit dem Normalserum gleichen Volumens versetzt. Die so behandelten Extrakte enthielten 0.025% Eiweissstoffe, sie entsprechen daher der ebenerwähnten 1. Verdünnung.

Zur Ausführung der Präcipitationsreaktion wurde die sogenannte Ringprobe[2] und zwar bei Zimmertemperatur verwendet. Es wurde nämlich 0.1 cc. Immunserum in ein kleines Röhrchen eingeträufelt, dann vorsichtig mit 0.2 cc. Untersuchungsextrakt von verschiedener Verdünnung überschichtet. Als Kontrollversuche dienten jedesmal (1) Normalkaninchenserum 0.1 cc. + Untersuchungsextrakt 0.2 cc., (2) Immunserum 0.1 cc. + physiologische NaCl-Lösung 0.2 cc., (3) Immunserum 0.1 cc. + Kaninchennormalserum, 2-, 4-, 8-

1) vgl. Koketsu (17) "modificierte Präzipitin-methode"; Ausfällungsmethode (Magnus 20); Absättigungsverfahren (Weichardt 29).

2) Fornet'sche Ringprobe. (Citron (6) S. 125).

fach verdünnt, 0.2 cc. Dass aber alle diese Kontrollversuche negativ ausfielen, sei hier schon bemerkt. Ausserdem wurde der Titer des verwendeten Immunserums jedesmal bestimmt.

III. Versuchsresultate.

Als Gymnospermen verwendete ich diejenigen, welche nach Koketsu serologische Verwandtschaftsreaktion mit anderen Gymnospermen in relativ weitem Umfange zeigen, nämlich Cycas revoluta, Th., Ginkgo biloba, L., Podocarpus macrophylla, Don., Torreya nucifera, S.Z., Abies firma, S.Z., Larix leptolepis, Gord., Pinus densiflora, S.Z. und Chamaecyparis obtusa, S.Z., in ganzen 8 Arten und immunisierte zahlreiche Kaninchen mit den Extrakten derselben. Auf die so verfertigten Antisera wurden verschiedene Dikotyledonen-extrakte einwirken gelassen. Als Dikotyledonen wollte ich möglichst viele repräsentative Arten anwenden. Aber manche konnten nicht gesammelt werden und bei manchen anderen war die Eiweissextraktion zu schwierig. So blieben mir nur 52 Dikotyledonen zur Anwendung übrig, welche im folgenden systematisch angeführt worden sind (19, 8).

Unterklasse Archichlamydeae.

Reihe Myricales		
Fam. Myricaceae	1)	Myrica rubra, S.Z.
Reihe Juglandales		
Fam. Juglandaceae	2)	Juglans Sieboldiana, Max.
Reihe Fagales		
Fam. Betulaceae	3)	Corylus rostrata, Ait. var. Sieboldiana, Max.
Fam. Fagaceae	4)	Castanea sativa, Mill.
	5)	Pasania cuspidata, Oerst.
Reihe Urticales		
Fam. Ulmaceae	6)	Zelkowa serrata, Mak.
	7)	Aphananthe aspera, Planch.
Fam. Moraceae	8)	Cannabis sativa, L.
Reihe Polygonales		
Fam. Polygonaceae	9)	Polygonum tinctorium, Lour.
Reihe Centrospermae		
Unterr. Chenopodiineae		
Fam. Amarantaceae	10)	Celosia cristata, L.
Unterr. Phytolaccineae		
Fam. Nyctaginaceae	11)	Mirabilis Jalapa, L.

Unterr. Caryophyllineae
Fam. Caryophyllaceae .....12) Lychnis dioica, L.
13) Silene Keiskei, Miq. f. minor, Max.

Reihe Ranales
Unterr. Ranunculineae
Fam. Ranunculaceae
§ Paeonieae .....14) Paeonia albiflora. Pall.
§ Helleboreae .....15) Aquilegia sibirica, Lam. var. flabeliata, Fin. et Gagn.
§ Anemoneae.....16) Ranunculus acer, L.
Fam. Lardizabalaceae ....17) Stauntonia hexaphylla, Decne.
Fam. Menispermaceae ....18) Cocculus Thunbergii, DC. var. subtriloba, Miq.
Unterr. Magnoliineae
Fam. Magnoliaceae .....19) Magnolia hypoleuca, S. Z.
Fam. Lauraceae.....20) Cinnamomum Camphora, Nees et Eberm.

Reihe Rhoeadales
Unterr. Rhoeadineae
Fam. Papaveraceae .....21) Papaver somniferum, L. var. glabrum. Boiss.
Unterr. Capparidineae
Fam. Cruciferae..... .....22) Brassica campestris, L. var. rapifera, Metzg.
23) Raphanus sativus, L.

Reihe Rosales
Unterr. Rosineae
Fam. Rosaceae .....24) Prunus Persica, S. Z.
Fam. Leguminosae .....25) Glycine Soja, Bth.
26) Phaseolus radiatus, L. var. aurea, Prain

Reihe Geraniales
Unterr. Geraniineae
Fam. Tropaeo'aceae .....27) Tropaeolum majus, L,
Fam. Linaceae .....28). Linum usitatissimum, L.
Fam. Rutaceae .....29) Citrus Aurantium, L. var. Tachibana, Mak.
Fam. Meliaceae .....30) Melia japonica, G. Don.
Unterr. Tricoccae
Fam. Euphorbiaceae.....31) Ricinus communis, L.

Reihe Sapindales
Unterr. Anacardiineae
Fam. Anacardiaceae.....32) Rhus vernicifera, DC.
Unterr. Sapindineae
Fam. Hippocastanaceae .....33) Aesculus turbinata, Blume
Unterr. Balsaminineae
Fam. Balsaminaceae.....34) Impatiens Balsamina, L.

Reihe Rhamnales
Fam. Vitaceae .....35) Vitis vinifera, L.

Reihe Malvales
Unterr. Malvineae
Fam. Malvaceae ..... 36) Abelmoschus Manihot, Medic.

Reihe Parietales
Unterr. Theineae
Fam. Theaceae .....37) Thea sinensis, L.
Unterr. Flacourtiineae
Fam. Violaceae ..... 38) Viola tricolor, L.
Reihe Myrtiflorae
Unterr. Thymelaeineae
Fam. Thymelaeaceae .....39) Edgeworthia chrysantha, Lindl.
Unterr. Myrtineae
Fam. Oenotheraceae... .....40) Oenothera odorata, Jacq.
Reihe Umbelliflorae
Fam. Umbelliferae.....41) Cryptotaenia canadensis, DC. var. japonica, Mak.
42) Daucus Carota, L.
Unterkl. Metachlamydeae
Reihe Ebenales
Fam. Ebenaceae.. .....43) Diospyros Kaki, L. var. domestica, Mak.
Reihe Tubiflorae
Unterr. Convolvulineae
Fam. Convolvulaceae.....44) Quamoclit coccinea, Moench.
Unterr. Verbenineae
Fam. Labiatae .....45) Perilla nankinensis, Decne.
Unterr. Solanineae
Fam. Pedaliaceae .....46) Sesamum indicum, L.
Reihe Plantaginales
Fam. Plantaginaceae.....47) Plantago major, L. var. asiatica, Decne.
Reihe Cucurbitales
Fam. Cucurbitaceae .....48) Luffa cylindrica, M. Roem.
Reihe Campanulatae
Fam. Campanulaceae .....49) Platycodon grandiflorum, DC.
Fam. Compositae .....50) Helianthus annuus, L.
51) Chrysanthemum coronarium, L.
52) Arctium Lappa, L.

Die von mir verwendeten Anti-dikotyledonen-sera waren nur 3, nämlich diejenigen von Pasania cuspidata, Magnolia hypoleuca u. Daucus Carota. Es wurde zwar versucht, Kaninchen mit Castanea, Juglans, Luffa etc. zu immunisieren, aber es gelang mir nicht, brauchbare Immunsera zu gewinnen.

Die Präzipitation wurde zwar 4 mal, nämlich 15 Minuten, 30 Minuten, 1 Stunde und 2 Stunden nach der Überschichtung des Immunserums mit dem Samenextrakte beobachtet, aber zur Vergleichung der Reaktionen wurden die nach 1 Stunde beobachteten Resultate benutzt. Als Beispiel sei hier ein Versuch für Cycas angeführt :—

Nummer der Verdünnung des Samenextraktes.	Reaktion des Samenextraktes von Cycas revoluta mit dem Immunserum für Cycas revoluta (Kaninchen Nr. 180.) nach			
	15 M.	30 M.	1 St.	2. St.
1	++	++	++	+++*
2	++	++	++	+++
3	(++)	++	++	+++
4	+	+	(++)	+++
5	+	+	+	++
6	(+)	+	+	++
7	⊥	(+)	+	+
8	–	⊥	(+)	+
9	–	–	⊥	⊥
10	–	–	–	–

* +++ = sehr stark, ++ = stark, (++) = ziemlich stark, + = schwach, (+) = sehr schwach. ⊥ = Spur, – = nichts.

Solche Protokolle können wie folgend verkürzt beschrieben werden:—

Name des Samenextraktes	Reaktion mit dem Immunserum für Cycas revoluta nach			
	15 M.	30 M.	1 St.	2 St.
Cycas revoluta	7	8	9	9

In den dem Schluss dieser Schrift hinzugefügten Versuchsprotokollen sind alle Versuchsresultate in der eben erwähnten Verkürzung zusammengestellt. Jede Versuchsreihe wurde immer mehr als zweimal geprüft. Die Resultate stimmten in den meisten Fällen gut überein. Wenn das nicht der Fall war, so wurde dieselbe Versuchsreihe mehrmals wiederholt, bis sich übereinstimmende Resultate herausstellten.

Um aus den Versuchsresultaten auf etwaige Verwandtschaftsverhältnisse zwischen den untersuchten Pflanzenarten schliessen zu können, müssen nicht nur die Samenextrakte von ein und demselben Eiweissgehalt, sondern auch die Immunsera gleichwertig

sein (vgl. Koketsu (17)). Die erstere Bedingung ist bei meinen Versuchen erfüllt (vgl. S. 226), aber die letztere nicht. Deswegen mussten die Resultate von dieser Seite korrigiert werden. Ich nahm ein solches Immunserum als Standard, welches bei der Titerbestimmung noch bis zur 9. Verdünnung des homologen Samenextraktes reagierte. Wenn ein Immunserum einen anderen Wert hatte, so wurde der beobachtete Reaktionsgrad wie in folgenden Beispielen korrigiert. Wo der beobachtete Grad Null war, konnte aber solche Korrektur nicht ausgeführt werden.

Immunserum		Nummer der noch reagierbaren, höchsten Verdünnung des homologen Extraktes.	Name des überschichteten Samenextraktes und Nummer der noch reagierbaren, höchsten Verdünnung dieses Extraktes.		Korrektur.	Korrigiertes Resultat.
Name	Kaninchen-Nr.					
Abies firma	165	10	Corylus rostrata, var. Sieboldiana	2	−1	1
„	128	9	„	1		1
Cycas revoluta	125	9	Abelmoschus Manihot	4		
„	150	8	„	3	+1	4
Chamaecyparis obtusa	137	10	Prunus Persica	1	−1	0
„	162	9	„	0		0
„	162	8	„	0		0

Es seien im folgenden die so korrigierten Resultate kurz zusammengefasst :—

(A) Vom Standpunkte des Immunserums.

Immunserum für	reagiert	mit dem Samenextrakt von
1) Cycas revoluta	bis 6.	Ranunculus acer, Magnolia hypoleuca.
	bis 4.	Myrica rubra, Abelmoschus Manihot.
	bis 3.	Juglans Sieboldiana, Zelkowa serrata, Aphananthe aspera, Stauntonia hexaphylla, Linum usitatissimum, Citrus Aurantium, var. Tachibana, Melia japonica, Ricinus communis, Aesculus turbinata, Cryptotaenia canadensis, var. japonica, Daucus Carota, Quamoclit coccinea.

1) Cycas revoluta	bis 2.	Corylus rostrata, var. Sieboldiana, Castanea sativa, Cocculus Thunbergii, var. subtriloba, Rhus vernicifera, Edgeworthia chrysantha.
	bis 1.	Mirabilis Jalapa, Lychnis dioica, Raphanus sativus, Prunus Persica.
	negativ	allen übrigen 27 Dikotyledonen.
2) Ginkgo biloba	bis 5.	Edgeworthia chrysantha.
	bis 3.	Castanea sativa, Ricinus communis.
	bis 1.	Viola tricolor.
	negativ	allen übrigen 48 Dikotyledonen.
3) Podocarpus macrophylla	bis 1.	Raphanus sativa, Phaseolus radiatus, var. aurrea.
	negativ	allen übrigen 50 Dikotyledonen.
4) Torreya nucifera	bis 2.	Magnolia hypoleuca.
	bis 1.	Aphananthe aspera.
	negativ	allen übrigen 50 Dikotyledonen.
5) Abies firma	bis 2.	Magnolia hypoleuca.
	bis 1.	Myrica rubra, Corylus rostrata, var. Sieboldiana, Lychnis dioica.
	negativ	allen übrigen 48 Dikotyledonen.
6) Larix leptolepis	negativ	allen untersuchteten 30 Dikotyledonen.
7) Pinus densiflora	bis 3.	Pasania cuspidata, Magnolia hypoleuca.
	bis 2.	Ricinus communis, Abelmoschus Manihot, Platycodon grandiflorum.
	negativ	allen übrigen 47 Dikotyledonen.
8) Chamaecyparis obtusa	bis 1.	Pasania cuspidata.
	negativ	allen übrigen 51 Dikotyledonen.
9) Pasania cuspidata	negativ	allen untersuchteten 8 Gymnospermen.
10) Magnolia hypoleuca	negativ	allen untersuchteten 8 Gymnospermen.
11) Daucus Carata	negativ	allen untersuchteten 8 Gymnospermen.

(B) Vom Standpunkte des Samenextraktes.

Samenextrakt von	reagiert	mit Immunserum für
1) Myrica rubra	bis 4.	Cycas revoluta.
	bis 1.	Abies firma.
	negativ	allen übrigen 6 Gymnospermen.
2) Juglans Sieboldiana	bis 3.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 7 Gymnospermen.
3) Corylus rostrata, var. Sieboldiana	bis 2.	Cycas revoluta.
	bis 1.	Abies firma.
	negativ	allen übrigen 6 Gymnospermen.
4) Castanea sativa	bis 3.	Ginkgo biloba.
	bis 2.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 6 Gymnospermen.
5) Pasania cuspidata	bis 3.	Pinus densiflora.
	bis 1.	Chamaecyparis obtusa.
	negativ	allen übrigen 6 Gymnospermen.
6) Zelkowa serrata	bis 3.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 7 Gymnospermen.
7) Aphananthe aspera	bis 3.	Cycas revoluta.
	bis 1.	Torreya nucifera.
	negativ	allen übrigen 6 Gymnospermen.
8) Cannabis sativa	negativ	allen untersuchteten 8 Gymnospermen.
9) Polygonum tinctorium*	negativ	allen untersuchteten 7 Gymnospermen.
10) Celosia cristata	negativ	allen untersuchteten 8 Gymnospermen.
11) Mirabilis Jalapa*	bis 1.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 6 Gymnospermen.
12) Lychnis dioica	bis 1.	Cycas revoluta, Abies firma.
	negativ	allen übrigen 6 Gymnospermen.

13) Silene Keiskei, f. minor*	bis 1.	Abies firma.
	negativ	allen übrigen 6 Gymnospermen.
14) Paeonia albiflora	negativ	allen untersuchteten 8 Gymnospermen.
15) Aquilegia sibirica, var. flabellata*	negativ	allen untersuchteten 7 Gymnospermen.
16) Ranunculus acer*	bis 6.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 6 Gymnospermen.
17) Stauntonia hexaphylla*	bis 3.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 6 Gymnospermen.
18) Cocculus Thunbergii, var. subtriloba*	bis 2.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 6 Gymnospermen.
19) Magnolia hypoleuca	bis 6.	Cycas revoluta.
	bis 3.	Pinus densiflora
	bis 2.	Torreya nucifera, Abies firma.
	negativ	allen übrigen 4 Gymnospermen.
20) Cinnamomum Camphora*	negativ	allen untersuchteten 7 Gymnospermen.
21) Papaver somniferum, var. glabrum	negativ	allen untersuchteten 8 Gymnospermen.
22) Brassica campestris, var. rapifera	negativ	allen untersuchteten 8 Gymnospermen.
23) Raphanus sativus*	bis 1.	Cycas revoluta, Podocarpus macrophylla.
	negativ	allen übrigen 5 Gymnospermen.
24) Prunus Persica	bis 1.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 7 Gymnospermen.
25) Glycine Soja*	negativ	allen untersuchteten 7 Gymnospermen.
26) Phaseolus radiatus, var. aurea	bis 1.	Podocarpus macrophylla.
	negativ	allen übrigen 7 Gymnospermen.

27) Tropaeolum majus*	negativ	allen untersuchteten 7 Gymnospermen.
28) Linum usitatissimum	bis 3.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 7 Gymnospermen.
29) Citrus Aurantium, var. Tachibana	bis 3.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 7 Gymnospermen.
30) Melia japonica*	bis 3.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 6 Gymnospermen.
31) Ricinus communis	bis 3.	Cycas revoluta, Ginkgo biloba.
	bis 2.	Pinus densiflora.
	negativ	allen übrigen 5 Gymnospermen.
32) Rhus vernicifera*	bis 2.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 6 Gymnospermen.
33) Aesculus turbinata	bis 3.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 7 Gymnospermen.
34) Impatiens Balsamina	negativ	allen untersuchteten 8 Gymnospermen.
35) Vitis vinifera*	negativ	allen untersuchteten 7 Gymnospermen.
36) Abelmoschus Manihot*	bis 4.	Cycas revoluta.
	bis 2.	Pinus densiflora.
	negativ	allen übrigen 5 Gymnospermen.
37) Thea sinensis	negativ	allen untersuchteten 8 Gymnospermen.
38) Viola tricolor*	bis 1.	Ginkgo biloba.
	negativ	allen übrigen 6 Gymnospermen.
39) Edgeworthia chrysantha	bis 5.	Ginkgo biloba.
	bis 2.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 6 Gymnospermen.
40) Oenothera odorata*	negativ	allen untersuchteten 7 Gymnospermen.
41) Cryptotaenia canadensis, var. japonica	bis 3.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 7 Gymnospermen.

42) Daucus Carota	bis 3.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 7 Gymnospermen.
43) Diospyros Kaki, var. domestica*	negativ	allen untersuchteten 7 Gymnospermen.
44) Quamoclit coccinea	bis 3.	Cycas revoluta.
	negativ	allen übrigen 7 Gymnospermen
45) Perilla nankinensis*	negativ	allen untersuchteten 7 Gymnospermen.
46) Sesamum indicum	negativ	allen untersuchteten 8 Gymnospermen.
47) Plantago major, var. asiatica*	negativ	allen untersuchteten 7 Gymnospermen.
48) Luffa cylindrica	negativ	allen untersuchteten 8 Gymnospermen.
49) Platycodon grandiflorum*	bis 2.	Pinus densiflora.
	negativ	allen untersuchteten 6 Gymnospermen.
50) Helianthus annuus*	negativ	allen untersuchteten 7 Gymnospermen.
51) Chrysanthemum coronarium	negativ	allen untersuchteten 8 Gymnospermen.
52) Arctium Lappa	negativ	allen untersuchteten 8 Gymnospermen.
53) Cycas revoluta	negativ	allen untersuchteten 3 Dikotyledonen.
54) Ginkgo biloba	negativ	allen untersuchteten 3 Dikotyledonen.
55) Podocarpus macrophylla	negativ	allen untersuchteten 3 Dikotyledonen.
56) Torreya nucifera	negativ	allen untersuchteten 3 Dikotyledonen.
57) Abies firma	negativ	allen untersuchteten 3 Dikotyledonen.
58) Larix leptolepis	negativ	allen untersuchteten 3 Dikotyledonen.
59) Pinus densiflora	negativ	allen untersuchteten 3 Dikotyledonen.
60) Chamaecyparis obtusa	negativ	allen untersuchteten 3 Dikotyledonen.

* die Reaction mit dem Larix-immunserum nicht beobachtet.

IV. Diskussion.

Die Zahlen in den oben tabellarisch zusammengestellten Versuchsresultaten sind die Nummern der höchsten noch reagierbaren Verdünnung des Samenextraktes, deswegen nichts anders, als der relative quantitative Ausdruck der Präzipitation. Wie allgemein anerkannt, tritt diese Präzipitation desto stärker auf, je näher verwandt die zur Immunisierung verwendeten Eiweissstoffe (Injektionsextrakt) mit den dem Immunserum überschichteten (Untersuchungsextrakt) zueinander sind. Deswegen kann man in den angegebenen Zahlen eine verwandtschaftliche Beziehung zwischen diesen Eiweissstoffen oder den Pflanzenarten, aus welchen diese extrahiert worden sind, erblicken und zwar je höher die Zahl, desto näher die Verwandtschaft. Dass in den angeführten Resultaten niedere Zahlen und besonders Null vorherrschen, d. h. meine Präzipitationsversuche grösstenteils negativ ausfielen, kann als ein serologischer Nachweis dafür betrachtet werden, dass die Gymnospermen im allgemeinen weit entfernt von den Dikotyledonen sind, wie es ja in der heutigen systematischen Botanik anerkannt wird. Andererseits ist bemerkenswert, dass das Anti-cycas-serum entgegen denjenigen der anderen Gymnospermen relativ gut mit Magnolia, Ranunculus und anderen vielen Dikotyledonen reagiert (vgl. S. 231–236). Diese Befunde könnten wohl als eine Stütze für die Hallier'sche Ansicht[1] dienen, nach welcher Magnoliaceen und andere Angiospermen in einer relativ nahen Beziehung zu den Cycadales stehen, obwohl Chamberlein (5) gegen diese Ansicht spricht. Dass das Magnoliaextrakt mit dem Anti-cycas-serum bis zur 6., mit dem Anti-pinus-serum bis zur 3. und mit dem Anti-torreya-serum bis zur 2. Verdünnung reagierte, spricht dafür, dass Magnolia ziemlich nahe den Gymnospermen steht und so als ein Primitivtypus der Angiospermen zu betrachten ist, obwohl Jeffrey (16) diese Hallier'sche Ansicht[2] bezweifelt. Dass Ranunculus gleich gut wie Magnolia mit dem Anti-cycas-serum reagierte, und auch andere Ranales, wie Stauntonia, Cocculus, wenn auch schwächere, doch positive Reaktion mit demselben Serum zeigten, könnte vielleicht

1) Hallier (14).
2) Hallier (13-14).

ebenso als ein Hinweis für die Primitivität der Ranales betrachtet werden, wie Hallier es annimmt. Aber selbst wenn man auch (wie Hallier[14]) eine polyphyletische Entstehung der Ranunculaceen annehmen wollte, so widerspricht diesem Schlusse doch die Tatsache, dass andere 2 Arten der Ranunculaceen wie Paeonia und Aquilegia gar nicht mit dem Anti-cycas-serum reagierten.

Myrica, Juglans, Fagales und Urticales werden von Hallier[13] als Primitivtypen, welche aus Hamameridaceen entstanden sind, betrachtet, und von Engler[8,9] als niedrige Archichlamydeaearten klassifiziert. Ebenso betrachtet Jeffrey[16] Betulaceae und Fagaceae als Primitivtypen. Dementsprechend reagierten nach meinen Versuchsresultaten Myrica, Juglans, Corylus, Castanea, Zelkowa und Aphananthe mehr oder weniger mit dem Anti-cycas-serum, Castanea bis zur 3. Verdünnung mit dem Anti-ginkgo-serum, Pasania ebenso stark mit dem Anti-pinus-serum, weiter Myrica und Corylus mit dem Anti-abies-serum, Pasania mit dem Anti-chamaecyparis-serum und Aphananthe mit dem Anti-torreya-serum, alle diese bis zur 1. Verdünnung (vgl. S. 231–233). Dass aber Edgeworthia, welche eine höhere Stellung unter den Archichlamydeen einnimmt, eine deutliche Reaktion mit dem Anti-ginkgo-serum zeigte, ist schwer vereinbar mit der modernen Systematik, ebenso ist es sehr merkwürdig, dass Umbelliferae wenn auch schwach, so doch positiv und Quamoclit bis zur 3. Verdünnung mit dem Anti-cycas-serum reagierte.

Mit den von mir verwendeten 3 Anti-dikotyledonen-sera war überhaupt keine Reaktion mit Gymnospermen zu beobachten.[1] Es sei hier hervorgehoben, dass das Anti-cycas-serum mit dem Magnolia-extrakt reagierte, dagegen das Anti-magnolia-serum nicht mit dem Cycas-extrakt, ein Verhalten, welches nach Koketsu auch bei den Gymnospermen unter einander vorkommt.[2]

---

1) Galli-Valerio et Bornard (11) und Gohlke (12) fanden ebenso, dass einige Gymnospermen-extrakte gar nicht mit einigen Anti-dikotyledonen-sera reagierten, nämlich Samenextrakte von Pinus maritima und Larix europaea mit dem Antiserum für Helianthus annuus, diejenigen von Abies firma und Pinus Thunbergii mit dem Antiserum für Juglans regia, diejenigen von Ephedra altissima und Abies firma mit dem Antiserum für Cannabis sativa, diejenigen von Ephedra altissima mit dem Antiserum für Corylus Avellana.

2) vgl. auch Aoki (2).

V. Zusammenfassung.

Mit der serobiologischen Methodik für die Eiweissdifferenzierung untersucht, ergab sich, dass die Dikotyledonen im allgemeinen weit entfernt von den Gymnospermen stehen. Es ist aber bemerkenswert, dass Cycas unter den letzteren eine relativ nahe verwandtschaftiche Beziehung mit vielen Dikotyledonen, besonders Magnolia zeigt.

Zum Schluss sei mir gestattet, meinem Chef Herrn Prof. Dr. Makoto Ishihara für seine Anregung und Leitung, ebenso Herren Prof. Dr. Kenjirō Fujii und Dr. Riichirō Koketsu für ihre gütige Unterstützung zu dieser Untersuchung bestens zu danken.

Versuchsprotokolle.

(1) mit dem Immunserum für Cycas revoluta.

Name des Samenextraktes	Wert des Immunserums	Beobachtetes Resultat nach				Korrigiertes Resultat
		15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	
1) Myrica rubra	8	2	2	3	4	4
2) Juglans Sieboldiana	9	2	2	3	3	3
3) Corylus rostrata, var. Sieboldiana	8	0	0	1	2	2
4) Castanea sativa	8	0	0	1	1	2
5) Pasania cuspidata	8	0	0	0	0	—
6) Zelkowa serrata	9	3	3	3	3	3
7) Aphananthe aspera	9	2	2	3	4	3
8) Cannabis sativa	8	0	0	0	0	—
9) Polygonum tinctorium	9	0	0	0	0	—
10) Celosia cristata	8	0	0	0	0	—
11) Mirabilis Jalapa	9	0	0	1	1	1
12) Lychnis dioica	9	0	1	1	1	1
13) Silene Keiskei, f. minor	8	0	0	0	0	—
14) Paeonia albiflora	8	0	0	0	0	—
15) Aquilegia sibirica, var. flabellata	8	0	0	0	0	—
16) Ranunculus acer	8	4	4	5	5	6
17) Stauntonia hexaphylla	8	1	1	2	3	3
18) Cocculus Thunbergii, var. subtriloba	8	0	0	1	1	2
19) Magnolia hypoleuca	8	4	5	5	6	6
20) Cinnamomum Camphora	9	0	0	0	0	—
21) Papaver somniferum, var. glabrum	8	0	0	0	0	—
22) Brassica campestris, var. rapifera	9	0	0	0	0	—
23) Raphanus sativus	9	1	1	1	1	1
24) Prunus Persica	9	0	0	1	2	1
25) Glycine Soja	8	0	0	0	0	—
26) Phaseolus radiatus, var. aurea	8	0	0	0	0	—
27) Tropaeolum majus	8	0	0	0	0	—
28) Linum usitatissimum	8	0	1	2	2	3
29) Citrus Aurantium, var. Tachibana	8	0	0	2	2	3
30) Melia japonica	8	0	1	2	3	3
31) Ricinus communis	8	0	1	2	3	3
32) Rhus vernicifera	8	0	1	1	2	2
33) Aesculus turdinata	8	1	2	2	2	3

34) Impatiens Balsamina	8	0	0	0	0	—
35) Vitis vinifera	8	0	0	0	0	—
36) Abelmoschus Manihot	9	3	3	4	4	4
37) Thea sinensis	9	0	0	0	0	—
38) Viola tricolor	8	0	0	0	0	—
39) Edgeworthia chrysantha	9	0	1	2	2	2
40) Oenothera odorata	8	0	0	0	0	—
41) Cryptotaenia canadensis, var. japonica	8	1	2	2	2	3
42) Daucus Carota	8	0	0	2	3	3
43) Diospyros Kaki, var. domestica	8	0	0	0	0	—
44) Quamoclit coccinea	8	0	1	2	3	3
45) Perilla nankinensis	8	0	0	0	0	—
46) Sesamum indicum	8	0	0	0	0	—
47) Plantago major, var. asiatica	8	0	0	0	0	—
48) Luffa cylindrica	8	0	0	0	0	—
49) Platycodon grandiflorum	8	0	0	0	0	—
50) Helianthus annuus	8	0	0	0	0	—
51) Chrysanthemum coronarium	8	0	0	0	0	—
52) Arctium Lappa	8	0	0	0	0	—

(2) mit dem Immunserum für Ginkgo biloba.

Name des Samenextraktes	Wert des Immunserums	Beobachtetes Resultat nach				Korrigiertes Resultat
		15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	
1) Myrica rubra	9	0	0	0	0	—
2) Juglans Sieboldiana	8	0	0	0	0	—
3) Corylus rostrata, var. Sieboldiana	8	0	0	0	0	—
4) Castanea sativa	8	1	1	2	2	3
5) Pasania cuspidata	8	0	6	0	0	—
6) Zelkowa serrata	9	0	0	0	0	—
7) Aphananthe aspera	9	0	0	0	0	—
8) Cannabis sativa	9	0	0	0	0	—
9) Polygonum tinctorium	8	0	0	0	0	—
10) Celosia cristata	8	0	0	0	0	—
11) Mirabilis Jalapa	8	0	0	0	0	—
12) Lychnis dioica	9	0	0	0	0	—
13) Silene Keiskei, f. minor	8	0	0	0	0	—

14) Paeonia albiflora	8	0	0	0	0	—
15) Aquilegia sibirica, var. flabellata	8	0	0	0	0	—
16) Ranunculus acer	8	0	0	0	0	—
17) Stauntonia hexaphylla	8	0	0	0	0	—
18) Cocculus Thunbergii, var. subtriloba	8	0	0	0	0	—
19) Magnolia hypoleuca	9	0	0	0	0	—
20) Cinnamomum Camphora	8	0	0	0	0	—
21) Papaver somniferum, var. glabrum	8	0	0	0	0	—
22) Brassica campestris, var. rapifera	8	0	0	0	0	—
23) Raphanus sativus	8	0	0	0	0	—
24) Prunus Persica	9	0	0	0	0	—
25) Glycine Soja	8	0	0	0	0	—
26) Phaseolus radiatus, var. aurea	9	0	0	0	0	—
27) Tropaeolum majus	8	0	0	0	0	—
28) Linum usitatissimum	9	0	0	0	0	—
29) Citrus Aurantium, var. Tachibana	9	0	0	0	0	—
30) Melia japonica	8	0	0	0	0	—
31) Ricinus communis	8	1	2	2	2	3
32) Rhus vernicifera	8	0	0	0	0	—
33) Aesculus turbinata	8	0	0	0	0	—
34) Impatiens Balsamina	9	0	0	0	0	—
35) Vitis vinifera	8	0	0	0	0	—
36) Abelmoschus Manihot	8	0	0	0	0	—
37) Thea sinensis	9	0	0	0	0	—
38) Viola tricolor	8	0	0	0	0	—
39) Edgeworthia chrysantha	8	3	3	4	4	5
40) Oenothera odorata	8	0	0	0	0	—
41) Cryptotaenia canadensis, var. japonica	9	0	0	0	0	—
42) Daucus Carota	8	0	0	0	0	—
43) Diospyros Kaki, var. domestica	8	0	0	0	0	—
44) Quamoclit coccinea	8	0	0	0	0	—
45) Perilla nankinensis	9	0	0	0	0	—
46) Sesamum indicum	9	0	0	0	0	—
47) Plantago major, var. asiatica	8	0	0	0	0	—
48) Luffa cylindrica	9	0	0	0	0	—
49) Platycodon grandiflorum	8	0	0	0	0	—
50) Helianthus annuus	8	0	0	0	0	—
51) Chrysanthemum coronarium	8	0	0	0	0	—
52) Arctium Lappa	9	0	0	0	0	—

(3) mit dem Immunserum für Podocarpus macrophylla.

Name des Samenextraktes	Wert des Immun-serums	Beobachtetes Resultat nach				Korrigiertes Resultat
		15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	
1) Myrica rubra	9	0	0	0	0	—
2) Juglans Sieboldiana	8	0	0	0	0	—
3) Corylus rostrata, var. Sieboldiana	8	0	0	0	0	—
4) Castanea sativa	9	0	0	0	0	—
5) Pasania cuspidata	8	0	0	0	0	—
6) Zelkowa serrata	9	0	0	0	0	—
7) Aphananthe aspera	8	0	0	0	0	—
8) Cannabis sativa	8	0	0	0	0	—
9) Polygonum tinctorium	8	0	0	0	0	—
10) Celosia cristata	8	0	0	0	0	—
11) Mirabilis Jalapa	8	0	0	0	0	—
12) Lychnis dioica	9	0	0	0	0	—
13) Silene Keiskei, f. minor	8	0	0	0	0	—
14) Paeonia albiflora	8	0	0	0	0	—
15) Aquilegia sibirica, var. flabellata	8	0	0	0	0	—
16) Ranunculus acer	8	0	0	0	0	—
17) Stauntonia hexaphylla	9	0	0	0	0	—
18) Cocculus Thunbergii, var. subtriloba	8	0	0	0	0	—
19) Magnolia hypoleuca	9	0	0	0	0	—
20) Cinnamomum Camphora	8	0	0	0	0	—
21) Papaver somniferum, var. glabrum	8	0	0	0	0	—
22) Brassica campestris, var. rapifera	9	0	0	0	0	—
23) Raphanus sativus	8	0	0	0	1	—
24) Prunus Persica	9	0	0	0	0	—
25) Glycine Soja	8	0	0	0	0	—
26) Phaseolus radiatus, var. aurea	9	0	0	1	1	1
27) Tropaeolum majus	8	0	0	0	0	—
28) Linum usitatissimum	9	0	0	0	0	—
29) Citrus Aurantium, var. Tachibana	9	0	0	0	0	—
30) Melia japonica	8	0	0	0	0	—
31) Ricinus communis	8	0	0	0	0	—
32) Rhus vernicifera	8	0	0	0	0	—
33) Aesculus turbinata	9	0	0	0	0	—
34) Impatiens Balsamina	9	0	0	0	0	—
35) Vitis vinifera	8	0	0	0	0	—

36)	Abelmoschus Manihot	8	0	0	0	0	—
37)	Thea sinensis	9	0	0	0	0	—
38)	Viola tricolor	8	0	0	0	0	—
39)	Edgeworthia chrysantha	8	0	0	0	0	—
40)	Oenothera odorata	8	0	0	0	0	—
41)	Cryptotaenia canadensis, var. japonica	9	0	0	0	0	—
42)	Daucus Carota	8	0	0	0	0	—
43)	Diospyros Kaki, var. domestica	8	0	0	0	0	—
44)	Quamoclit coccinea	8	0	0	0	0	—
45)	Perilla nankinensis	9	0	0	0	0	—
46)	Sesamum indicum	9	0	0	0	0	—
47)	Plantago major, var. asiatica	8	0	0	0	0	—
48)	Luffa cylindrica	8	0	0	0	0	—
49)	Platycodon grandiflorum	8	0	0	0	0	—
50)	Helianthus annuus	8	0	0	0	0	—
51)	Chrysanthemum coronarium	9	0	0	0	0	—
52)	Arctium Lappa	9	0	0	0	0	—

(4) mit dem Immunserum für Torreya nucifera.

	Name des Samenextraktes	Wert des Immunserums	Beobachtetes Resultat nach				Korrigiertes Resultat
			15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	
1)	Myrica rubra	8	0	0	0	0	—
2)	Juglans Sieboldiana	8	0	0	0	0	—
3)	Corylus rostrata, var. Sieboldiana	9	0	0	0	0	—
4)	Castanea sativa	8	0	0	0	0	—
5)	Pasania cuspidata	8	0	0	0	0	—
6)	Zelkowa serrata	8	0	0	0	0	—
7)	Aphananthe aspera	9	0	0	1	1	1
8)	Cannabis sativa	8	0	0	0	0	—
9)	Polygonum tinctorium	8	0	0	0	0	—
10)	Celosia cristata	9	0	0	0	0	—
11)	Mirabilis Jalapa	9	0	0	0	0	—
12)	Lychnis dioica	9	0	0	0	0	—
13)	Silene Keiskei, f. minor	8	0	0	0	0	—
14)	Paeonia albiflora	9	0	0	0	0	—
15)	Aquilegia sibirica, var. flabellata	8	c	0	0	0	—

16) Ranunculus acer	8	0	0	0	0	—
17) Stauntonia hexaphylla	8	0	0	0	0	—
18) Cocculus Thunbergii, var. subtriloba	8	0	0	0	0	—
19) Magnolia hypoleuca	8	0	0	1	1	2
20) Cinnamomum Camphora	8	0	0	0	0	—
21) Papaver somniferum, var. glabrum	8	0	0	0	0	—
22) Brassica campestris, var. rapifera	8	0	0	0	0	—
23) Raphanus sativus	8	0	0	0	0	—
24) Prunus Persica	9	0	0	0	0	—
25) Glycine Soja	9	0	0	0	0	—
26) Phaseolus radiatus, var. aurea	8	0	0	0	0	—
27) Tropaeolum majus	8	0	0	0	0	—
28) Linum usitatissimum	9	0	0	0	0	—
29) Citrus Aurantium, var. Tachibana	9	0	0	0	0	—
30) Melia japonica	8	0	0	0	0	—
31) Ricinus communis	8	0	0	0	0	—
32) Rhus vernicifera	8	0	0	0	0	—
33) Aesculus turbinata	8	0	0	0	0	—
34) Impatiens Balsamina	9	0	0	0	0	—
35) Vitis vinifera	8	0	0	0	0	—
36) Abelmoschus Manihot	8	0	0	0	0	—
37) Thea sinensis	8	0	0	0	0	—
38) Viola tricolor	8	0	0	0	0	—
39) Edgeworthia chrysantha	8	0	0	0	0	—
40) Oenothera odorata	8	0	0	0	0	—
41) Cryptotaenia canadensis, var. japonica	8	0	0	0	0	—
42) Daucus Carota	8	0	0	0	0	—
43) Diospyros Kaki, var. domestica	8	0	0	0	0	—
44) Quamoclit coccinea	8	0	0	0	0	—
45) Perilla nankinensis	9	0	0	0	0	—
46) Sesamum indicum	8	0	0	0	0	—
47) Plantago major, var. asiatica	8	0	0	0	0	—
48) Luffa cylindrica	8	0	0	0	0	—
49) Platycodon grandiflorum	9	0	0	0	0	—
50) Helianthus annuus	8	0	0	0	0	—
51) Chrysanthemum coronarium	8	0	0	0	0	—
52) Arctium Lappa	8	0	0	0	0	—

(5) mit dem Immunserum für Abies firma.

Name des Samenextraktes	Wert des Immunserums	Beobachtetes Resultat nach				Korrigiertes Resultat
		15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	
1) Myrica rubra	10	2	2	2	2	1
2) Juglans Sieboldiana	9	0	0	0	0	—
3) Corylus rostrata, var. Sieboldiana	10	0	1	2	2	1
4) Castanea sativa	9	0	0	0	0	—
5) Pasania cuspidata	9	0	0	0	0	—
6) Zelkowa serrata	10	0	0	0	0	—
7) Aphananthe aspera	9	0	0	0	0	—
8) Cannabis sativa	9	0	0	0	0	—
9) Polygonum tinctorium	10	0	0	0	0	—
10) Celosia cristata	9	0	0	0	0	—
11) Mirabilis Jalapa	9	0	0	0	0	—
12) Lychnis dioica	9	0	1	1	2	1
13 Silene Keiskei, f. minor	10	0	0	0	0	—
14) Paeonia albiflora	9	0	0	0	0	—
15) Aquilegia sibirica, var. flabellata	9	0	0	0	0	—
16) Ranunculus acer	9	0	0	0	0	—
17) Stauntonia hexaphylla	10	0	0	0	0	—
18) Cocculus Thunbergii, var. subtriloba	10	0	0	1	1	—
19) Magnolia hypoleuca	9	0	0	2	3	2
20) Cinnamomum Camphora	10	0	0	0	0	—
21) Papaver somniferum, var. glabrum	9	0	0	0	0	—
22) Brassica campestris, var. rapifera	10	0	0	0	0	—
23) Raphanus sativus	10	0	0	0	0	—
24) Prunus Persica	9	0	0	0	0	—
25) Glycine Soja	9	0	0	0	0	—
26) Phaseolus radiatus, var. aurea	9	0	0	0	0	—
27) Tropaeolum majus	10	0	0	0	0	—
28) Linum usitatissimum	9	0	0	0	0	—
29) Citrus Aurantium, var. Tachibana	9	0	0	0	0	—
30) Melia japonica	9	0	0	0	0	—
31) Ricinus communis	9	0	0	0	0	—
32) Rhus vernicifera	9	0	0	0	0	—
33) Aesculus turbinata	9	0	0	0	0	—
34) Impatiens Balsamina	9	0	0	0	0	—
35) Vitis vinifera	10	0	0	0	0	—

36) Abelmoschus Manihot	9	0	0	0	0	—
37) Thea sinensis	9	0	0	0	0	—
38) Viola tricolor	10	0	0	0	0	—
39) Edgeworthia chrysantha	10	0	0	0	0	—
40) Oenothera odorata	10	0	0	0	0	—
41) Cryptotaenia canadensis, var. japonica	9	0	0	0	0	—
42) Daucus Carota	10	0	0	0	0	—
43) Diospyros Kaki, var. domestica	10	0	0	0	0	—
44) Quamoclit coccinea	9	0	0	0	0	—
45) Perilla nankinensis	9	0	0	0	0	—
46) Sesamum indicum	9	0	0	0	0	—
47) Plantago major, var. asiatica	10	0	0	0	0	—
48) Luffa cylindrica	9	0	0	0	0	—
49) Platycodon glandiflorum	10	0	1	1	2	—
50) Helianthus annuus	9	0	0	0	0	—
51) Chrysanthemum coronarium	9	0	0	0	0	—
52) Arctium Lappa	9	0	0	0	0	—

(6) mit dem Immunserum für Larix leptolepis.

Name des Samenextraktes	Wert des Immunserums	Beobachtetes Resultat nach				Korrigiertes Resultat
		15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	
1) Myrica rubra	8	0	0	0	0	—
2) Juglans Sieboldiana	7	0	0	0	0	—
3) Corylus rostrata, var. Sieboldiana	7	0	0	0	0	—
4) Castanea sativa	7	0	0	0	0	—
5) Pasania cuspidata	7	0	0	0	0	—
6) Zelkowa serrata	8	0	0	0	0	—
7) Aphananthe aspera	7	0	0	0	0	—
8) Cannabis sativa	9	0	0	0	0	—
9) Celosia cristata	7	0	0	0	0	—
10) Lychnis dioica	8	0	0	0	0	—
11) Paeonia albiflora	7	0	0	0	0	—
12) Magnolia hypoleuca	8	0	0	0	0	—
13) Papaver somniferum, var. glabrum	7	0	0	0	0	—
14) Brassica campestris, var. rapifera	8	0	0	0	0	—

15) Prunus Persica	8	0	0	0	0	—
16) Phaseolus radiatus, var. aurea	8	0	0	0	0	—
17) Linum usitatissimum	8	0	0	0	0	—
18) Citrus Aurantium, var. Tachibana	8	0	0	0	0	—
19) Ricinus communis	7	0	0	0	0	—
20) Aesculus turbinata	8	0	0	0	0	—
21) Impatiens Balsamina	8	0	0	0	0	—
22) Thea sinensis	8	0	0	0	0	—
23) Edgeworthia chrysantha	7	0	0	0	0	—
24) Cryptotaenia canadensis, var. japonica	8	0	0	0	0	—
25) Daucus Carota	7	0	0	0	0	—
26) Quamoclit coccinea	7	0	0	0	0	—
27) Sesamum indicum	8	0	0	0	0	—
28) Luffa cylindrica	8	0	0	0	0	—
29) Arctium Lappa	8	0	0	0	0	—
30) Chrysanthemum coronarium	7	0	0	0	0	—

(7) mit dem Immunserum für Pinus densiflora.

Name der Samenextraktes	Wert des Immunserums	Beobachtetes Resultat nach				Korrigierte Resultat
		15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	
1) Myrica rubra	8	0	0	0	0	—
2) Juglans Sieboldiana	8	0	0	0	0	—
3) Corylus rostrata, var. Sieboldiana	8	0	0	0	0	—
4) Castanea sativa	8	0	0	0	0	—
5) Pasania cuspidata	7	0	0	1	2	3
6) Zelkowa serrata	8	0	0	0	0	—
7) Aphananthe aspera	8	0	0	0	0	—
8) Cannabis sativa	8	0	0	0	0	—
9) Polygonum tinctorium	8	0	0	0	0	—
10) Celosia cristata	7	0	0	0	1	—
11) Mirabilis Jalapa	8	0	0	0	0	—
12) Lychnis dioica	8	0	0	0	0	—
13) Silene Keiskei, f. minor	8	0	0	0	0	—
14) Paeonia albiflora	8	0	0	0	0	—
15) Aquilegia sibirica, var. flabellata	8	0	0	0	0	—

16) Ranunculus acer	8	0	0	0	0	—
17) Stauntonia hexaphylla	8	0	0	0	0	—
18) Cocculus Thunbergii, var. subtriloba	8	1	0	0	0	—
19) Magnolia hypoleuca	7	0	1	1	2	3
20) Cinnamomum Camphora	8	0	0	0	0	—
21) Papaver somniferum, var. glabrum	8	0	0	0	0	—
22) Brassica campestris, var. rapifera	8	0	0	0	0	—
23) Raphanus sativus	8	0	0	0	0	—
24) Prunus Persica	8	0	0	0	0	—
25) Glycine Soja	8	0	0	0	0	—
26) Phaseolus radiatus, var. aurea	8	0	0	0	0	—
27) Tropaeolum majus	8	0	0	0	0	—
28) Linum usitatissimum	8	0	0	0	0	—
29) Citrus Aurantium, var. Tachibana	8	0	0	0	0	—
30) Melia japonica	8	0	0	0	0	—
31) Ricinus communis	8	0	1	1	2	2
32) Rhus vernicifera	8	0	0	0	0	—
33) Aesculus turbinata	8	0	0	0	0	—
34) Impatiens Balsamina	8	0	0	0	0	—
35) Vitis vinifera	8	0	0	0	0	—
36) Abelmoschus Manihot	8	0	0	1	1	2
37) Thea sinensis	8	0	0	0	0	—
38) Viola tricolor	8	0	0	0	0	—
39) Edgeworthia chrysantha	8	0	0	0	0	—
40) Oenothera odorata	8	0	0	0	0	—
41) Cryptotaenia canadensis, var. japonica	8	0	0	0	0	—
42) Daucus Carota	8	0	0	0	0	—
43) Diospyros Kaki, var. domestica	8	0	0	0	0	—
44) Quamoclit coccinea	7	0	0	0	0	—
45) Perilla nankinensis	8	0	0	0	0	—
46) Sesamum indicum	8	0	0	0	0	—
47) Plantago major, var. asiatica	8	0	0	0	0	—
48) Luffa cylindrica	8	0	0	0	0	—
49) Platycodon grandiflorum	8	0	0	1	1	2
50) Helianthus annuus	8	0	0	0	0	—
51) Chrysanthemum coronarium	8	0	0	0	0	—
52) Arctium Lappa	8	0	0	0	0	—

(8) mit dem Immunserum für Chamaecyparis obtusa.

Name des Samenextraktes	Wert des Immunserums	Beobachtetes Resultat nach				Korrigiertes Resultat
		15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	
1) Myrica rubra	9	0	0	0	0	—
2) Juglans Sieboldiana	9	0	0	0	0	—
3) Corylus rostrata, var. Sieboldiana	9	0	0	0	0	—
4) Castanea sativa	9	0	0	0	0	—
5) Pasania cuspidata	9	0	0	1	1	1
6) Zelkowa serrata	9	0	0	0	0	—
7) Aphananthe aspera	9	0	0	0	0	—
8) Cannabis sativa	9	0	0	0	0	—
9) Polygonum tinctorium	9	0	0	0	0	—
10) Celosia cristata	9	0	0	0	0	—
11) Mirabilis Jalapa	9	0	0	0	0	—
12) Lychnis dioica	9	0	0	0	0	—
13) Silene Keiskei, f. minor	9	0	0	0	0	—
14) Paeonia albiflora	9	0	0	0	0	—
15) Aquilegia sibirica, var. flabellata	9	0	0	0	0	—
16) Ranunculus acer	9	0	0	0	0	—
17) Stauntonia hexaphylla	9	0	0	0	0	—
18) Cocculus Thunbergii, var. subtriloba	9	0	0	0	0	—
19) Magnolia hypoleuca	9	0	0	0	0	—
20) Cinnamomum Camphora	9	0	0	0	0	—
21) Papaver somniferum, var. glabrum	9	0	0	0	0	—
22) Brassica campestris, var. rapifera	9	0	0	0	0	—
23) Raphanus sativus	9	0	0	0	0	—
24) Prunus Persica	8	0	0	0	0	—
25) Glycine Soja	9	0	0	0	0	—
26) Phaseolus radiatus, var. aurea	8	0	0	0	0	—
27) Tropaeolum majus	9	0	0	0	0	—
28) Linum usitatissimum	8	0	0	0	0	—
29) Citrus Aurantium, var. Tachibana	8	0	0	0	0	—
30) Melia japonica	9	0	0	0	0	—
31) Ricinus communis	9	0	0	0	0	—
32) Rhus vernicifera	8	0	0	0	0	—
33) Aesculus turbinata	9	0	0	0	0	—
34) Impatiens Balsamina	8	0	0	0	0	—
35) Vitis vinifera	9	0	0	0	0	—

36) Abelmoschus Manihot	8	o	o	o	o	—
37) Thea sinensis	9	o	o	o	o	—
38) Viola tricolor	9	o	o	o	o	—
39) Edgeworthia chrysantha	9	o	o	o	o	—
40) Oenothera odorata	9	o	o	o	o	—
41) Cryptotaenia canadensis, var. japonica	9	o	o	o	o	—
42) Daucus Carota	9	o	o	o	o	—
43) Diospyros Kaki, var. domestica	9	o	o	o	o	—
44) Quamoclit coccinea	9	o	o	o	o	—
45) Perilla nankinensis	8	o	o	o	o	—
46) Sesamum indicum	9	o	o	o	o	—
47) Plantago major, var. asiatica	9	o	o	o	o	—
48) Luffa cylindrica	9	o	o	o	o	—
49) Platycodon grandiflorum	9	o	o	o	o	—
50) Helianthus annuus	9	o	o	o	o	—
51) Chrysanthemum coronarium	9	o	o	o	o	—
52) Arctium Lappa	9	o	o	o	o	—

(9) mit dem Immunserum für Pasania cuspidata.

Name des Samenextraktes	Wert des Immunserums	Beobachtetes Resultat nach				Korrigiertes Resultat
		15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	
1) Cycas revoluta	7	o	o	o	o	—
2) Ginkgo biloba	6	o	o	o	o	—
3) Podocarpus macrophylla	6	o	o	o	o	—
4) Torreya nucifera	7	o	o	o	o	—
5) Abies firma	6	o	o	o	o	—
6) Larix leptolepis	6	o	o	o	o	—
7) Pinus densiflora	6	o	o	o	o	—
8) Chamaecyparis obtusa	6	o	o	o	o	—

(10) mit dem Immunserum für Magnolia hypoleuca.

Name des Samenextraktes	Wert des Immunserums	Beobachtetes Resultat nach				Korrigiertes Resultat
		15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	
1) Cycas revoluta	8	0	0	0	0	—
2) Ginkgo biloba	8	0	0	0	0	—
3) Podocarpus macrophylla	8	0	0	0	0	—
4) Torreya nucifera	8	0	0	0	0	—
5) Abies firma	8	0	0	0	0	—
6) Larix leptolepis	8	0	0	0	0	—
7) Pinus densiflora	8	0	0	0	0	—
8) Chamaecyparis obtusa	8	0	0	0	0	—

(11) mit dem Immunserum für Daucus Carota.

Name des Samenextraktes	Wert des Immunserums	Beobachtetes Resultat nach				Korrigiertes Resultat
		15 M.	30 M.	1 St.	2 St.	
1) Cycas revoluta	7	0	0	0	0	—
2) Ginkgo biloba	7	0	0	0	0	—
3) Podocarpus macrophylla	7	0	0	0	0	—
4) Torreya nucifera	7	0	0	0	0	—
5) Abies firma	7	0	0	0	0	—
6) Larix leptolepis	7	0	0	0	0	—
7) Pinus densiflora	7	0	0	0	0	—
8) Chamaecyparis obtusa	7	0	0	0	0	—

Literaturverzeichnis.

1) Abderhalden, Handbuch der Biochemischen Arbeitsmethoden. Bd. V. 2. Berlin 1912. P. 1344.

2) Aoki, K., Beobachtungen über die Präzipitationsreaktion bei Seidenraupen. Mitteilungen aus der Med. Fakul. d. Kais. Univ. zu Tokyo. Bd. XIV, 1. Heft, 1915, P. 81.

3) Aufrecht, Uber eine neue Schnellmethode zur Eiweissbestimmung im Harn. Deutch. Med. Wochenschr. No. 46, Nov. 1909, Biochem. Zentralbl. 1910, P. 645.

4) Bertarelli, E., Die Verwendung der biologischen Methode zur Auffindung und Diagnose der Hülsenfrüchtenmehle mit besonderer Berücksichtigung der Wicke. Zentralbl. f. Bakt. usw. Abt. II. Bd. 11. 1903, P. 8 u. 45.

5) Chamberlein, C. J., The Living Cycads and the Phylogeny of Seed Plants. Am. J. of Bot. Vol. VII. No. 4. 1920, P. 146.

6) Citron, J., Die Methoden der Immunodiagnostik u. Immunotherapie. Leipzig 1910.

7) Dunbar. W. P., Über das serobiologische Verhalten der Geschlechtszellen. Zeitschr. f. Immun. Bd. IV. 1910, P. 740. Bd. VII. 1910, P. 454.

8) Engler, A., und Gilg, E., Syllabus der Pflanzenfamilien. Berlin 1912.

9) Derselbe u. Prantl, K., Die Natürlichen Pflanzenfamilien. Leipzig 1897–1899.

10) Fellmer, T., Differenzierung verschiedener Pilzeiweisse mit Hilfe von Immunitätsreaktion und Tierversuchen. Zeitschr. f. Immun. Bd. 22. 1914, P. 1.

11) Galli-Valerio, B., et Bornard, M., Quelques recherches avec un serum precipitant pour l'albumine du tournesol (Helianthus annuus, L.). Zeitschr. f. Immun. Bd. 15. 1912, P. 229.

12) Gohlke, K., Die Brauchbarkeit der Serum-Diagnostik für Nachweis zweifelhafter Verwandtschaftsverhältnisse im Pflanzenreiche. Berlin 1913.

13) Hallier, H., Über die Verwandtschaftsverhältnisse der Tubifloren und Ebenalen, den polyphyletichen Ursprung der Sympetalen und Apetalen und die Anordnung der Angiospermen überhaupt. Hamburg 1901.

14) Derselbe, Beiträge zur Morphogenie der Sporophylle und der Trophophylle in Beziehung zur Phylogenie der Kormophyten. Hamburg 1902.

15) Derselbe, Über den Umfang, die Gliederung und die Verwandtschaft der Familie der Hamamelidaceae. Bot. Zentrlbl. Bd. XIV. Heft 2. 1903, P. 247.

16) Jeffrey, E. C., The Anatomy of Woody Plants. Chicago, 1917.

17) Koketsu, R., Serodiagnostische Untersuchungen über die Verwandtschaftsverhältnisse der Gymnospermen. Mitteilung aus d. Med. Fakult. d. Kais. Univ. Kyushu, Bd. 4. Heft 1. 1917, P. 61.

18) Kowarski, A., Über den Nachweis von pflanzlichem Eiweiss auf biologischen Wege. Deutch. Med. Wochenschr. Nr. 27. 1901, P. 492.

19) Matsumura, J., Index Plantarum Japonicarum. Volumen Secundum. Tokioni 1905, 1912.

20) Magnus, W., Weitere Ergebnisse der Serum-Diagnostik für die theoretische und angewandte Botanik. Berichte d. Deutch. bot. Ges. Bd. 26. 1908, P. 532.

21) Derselbe u. Friedenthal, A., Ein experimenteller Nachweis natürlicher Verwandtschaft bei Pflanzen. Ber. d. Deutch. bot. Ges. Bd. 24, 1906, P. 601.

22) Dieselben, Über die Spezialität der Verwandtschaftsreaktionen der Pflanzen. Ber. d. Deutch. bot. Ges. Bd. 25. 1907, P. 242.

23) Dieselben, Über die Artspezifizität der Pflanzenzelle. Ber d. Deutch. bot. Ges Bd. 25. 1907, P. 337.

24) Dieselben, Verhalten sich die somatischen-und Geschlechts-zellen der Pflanzen serobiologisch wie artfremde Zellen? Zeitschr. f. Immun. Bd. 5. 1910, P. 505.
25) Nevinny, J., Serobiologie, Botanik und Pharmakognosie. Wien 1914.
26) Osborne, T. B., Die Pflanzenproteine. Ergebn. d. Physiol. 10 Jahrg. 1910, P. 47.
27) Relander, L. K., Kann man mit Präzipitinreaktion Samen von verschiedenen Pflanzenarten und Abarten voneinander unterschieden? Zentribl. f. Bakt. usw. II. Abt. Bd. 20. 1908, P. 518.
28) Uhlenhuth, P., u. Weidanz, O., Praktische Anleitung zur Ausführung des biologischen Eiweissdifferenzierungsverfahrens. Jena, 1909.
29) Weichardt, W., Der Nachweis individueller Blutdifferenzen. Hygien. Rundschau. Jahrg. 13. 1903, P. 765.

大正十年十二月一日印刷
大正十年十二月五日發行

編纂兼發行者
九州帝國大學醫學部

印刷所
東京市京橋區西紺屋町二十七番地
株式會社秀英舍

印刷者
東京市京橋區西紺屋町二十七番地
佐久間衡治

RBR

AUG 15 1922

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISERLICHEN KYUSHU-UNIVERSITÄT.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND VI.
HEFT II.
1922.

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISERLICHEN KYUSHU-UNIVERSITÄT.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND VI.
HEFT II.
1922.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

INHALT.

Band VI. Heft II.

Seite

Ueber Heilungsvorgänge der Fractur im Tierversuch nebst einem Beitrag über die Metaplasie. (Tafel III bis V)
von *Hiroshi Fujiki.* 225

Ueber das Gitterfasergerüst der Geschwülste, insbesondere der Karzinome und Sarkome. (Tafel VI u. VII)
von *Hiroshi Fujiki.* 283

Beiträge zur Kenntnis von der Entwickelung des Paragonimus westermanni. (Tafel VIII bis XI)
von Prof. Dr. *Keinosuke Miyairi.* 313

On the Arrangement of the Chondriosomes in the Glandular Cells. (A Contribution to the Origin of the Chondriosomes and their Significance). Preliminary note. (Plate XII and XIII)
by Dr. *Masao Ishisawa.* 321

Ueber die Ta-zacke des Vorhofelectrogramms. (Tafel XIV bis XVI)
von Dr. *Sadae Ono* und
Prof. Dr. *Makoto Ishihara.* . . . 325

Ueber die Ursachen der Phlyktäne nebst tierexperimentellen Beiträgen zur Erforschung der Pathogenese derselben. (Tafel XVII bis XXIII)
von Dr. *Yasutoshi Kuboki.* 333

Aus der Orthopäd.-chirurg. Klinik der Kaiserl.
Kyushu-Universität zu *Fukuoka, Japan.*
(Direktor: Prof. Dr. Masao Sumita.)

Ueber Heilungsvorgänge der Fraktur im Tierversuch, nebst einem Beitrage über die Metaplasie.

von

Hiroshi Fujiki,

früherem Assistenten der Klinik.

(Hierzu Tafel III—V)

(*Eingegangen am 23. Dez. 1921*)

Inhalt.

1. Einleitung.
2. Tierversuche.
3. Kritik.
4. Schlussfolgerungen.
5. Literatur.

I. Einleitung.

Ueber die unmittelbar der Fraktur folgenden Heilungsvorgänge sind seit dem 18. Jahrhundert bis in die neuste Zeit hinein zahlreiche Arbeiten veröffentlicht worden, indessen gehen die Ansichten über einige Punkte noch immer stark auseinander; die Ansicht des Einen findet beim Anderen heftigen Widerspruch,—man gewinnt im allgemeinen den Eindruck, als ob es über diese Fragen ohne weiteres nie zu einer Uebereinstimmung kommen sollte.

Vor allem aber sind über den Vorgang, durch welchen in einem Callus sich zuerst das Knorpelgewebe bildet, aus welchem

weiterhin die Knochensubstanz entsteht, die Ansichten noch recht verschieden. Einige Autoren wollen diesen Vorgang durch Metaplasie erklären, und zwar so, dass die Knorpelzellen auf direktem Wege zu Knochenzellen würden, indem die ersteren sich unter Verkleinerung ihres Protoplasma in höckerig gestaltete sternförmige Zellen umwandelten und in die Hohlräume der letztern zu liegen kämen.

Borst aber unterscheidet eine direkte und indirekte Form der Metaplasie, und bemerkt dazu, dass er die erstere Form für fraglich halte.

In Anbetracht dieser aus der Literatur hervorgehenden Meinungsverschiedenheiten hielt ich es für entschieden der Mühe wert, über die Heilungsvorgänge der Fraktur, insbesondere über die Umwandlungsprozesse des Knorpelgewebes einige Untersuchungen durchzuführen, deren Verlauf und Ergebnisse ich in Nachstehendem mitteile.

II. Tierversuche.

Es standen mir 37 Mäuse als Versuchsmaterial zur Verfügung.

Die Untersuchung wurde in der Zeit vom 1. Tag (nach Ablauf von 24 Stunden) bis zur 11. Woche nach erfolgter Fraktur ausgeführt und zwar in folgenden Zeitabständen: am 1., 3., 5., 7., 10., 14., 18., 21., 25., 28., 30., 35. Tag und nachher wöchentlich.

Versuchsmethode. Ich erzeugte bei den Versuchstieren künstliche Frakturen der Diaphysen des Vorderarms oder des Unterschenkels, Zenker'sche ohne nachfolgende Fixierung.

Zur Fixierung des Materials wurden Zenker'sche Lösung, Müller'sche Lösung bezw. Formalin-Müllerlösung gebraucht.

Die Entkalkung geschah mit Hilfe von Salpetersäure-Formalinlösung.

Als Färbungsmethoden wurden Hämatoxylin-Eosindoppelfärbung, Hansen'sche Pikrinsäure-Fuchsinfärbung sowie Kalkfärbung herangezogen.

Befunde:

Am I. Tag. (nach Ablauf von 124 Stunden).

Man fand an der Bruchstelle und an den sie umgebenden Weichteilen reichliche Ansammelung von Leucozyten. Die Markräume waren an den Bruchenden mit zerrissenen Weichteilpartikelchen und Blutgerinnsel angefüllt. In einem von den Frakturenden entfernteren Teile des Periostes stellte ich mehr oder minder gewucherte, in Schichten gelagerte Spindelzellen mit kariokinetischen Kernteilungsfiguren fest. In lebhafter Wucherung begriffen war das intermusculäre Gewebe, an dessen zahlreichen spindelförmigen, ovalen oder runden Zellen karyokinetische Teilungsvorgänge beobachtet wurden; die Knochenzellen beider Fragmente färbten sich intensiv. Das Knochenmark zeigte keine bedeutenden Veränderungen.

Am 3. Tag.

In den Zellen des Periostes fanden sich bedeutende Wucherungen, die sich nicht

nur auf die Frakturenden beschränkten, sondern ziemlich weit davon entfernt verbreiteten. Die spindelförmigen, elliptischen oder runden Wucherungszellen, lagen in mehrfacher Schichtung übereinander; unter ihnen in erheblicher Anzahl, zeigten sich solche, die mit karyokinetischen Teilungsfiguren versehen waren. In ähnlicher Weise wie das Periost zeigte auch das Endost Wucherungen, jedoch nur in mässigerem Grade; das intermusculäre Gewebe war völlig verwuchert, sodass die Bündel der Muskelfasern in ihrer Anlagerung leck geworden und zum Teil hyalinartig und mehr oder minder verschmälert erschienen.

Am 5. Tag.

Auch die Zellen des Endostes entfalteten nun ziemlich ausgesprochene Wucherungen, zeigten Spindel- oder Ellipsenform und waren teilweise mit karyokinetischen Kernteilungsfiguren versehen. Die Wucherungen des äusseren Periost's hatten sich, gegenüber dem 3. Tage, weiterhin erheblich vermehrt, insbesondere fanden sich in dem von den Bruchenden ziemlich entfernten Teil desselben, an der an die Corticalis angrenzenden Stelle, rundliche oder würfelförmige Zellengruppen in Schichten, deren äussere Lage über die in ein bis zweifacher Reihe liegenden Spindelzellen hinaus, in die umliegenden Weichteile überging. Die von den Bruchenden noch mehr entfernte Partie, also der der Wucherungsschicht des eben erwähnten Periostes zunächst gelegene Teil zeigte Hypertrophie; auch die hier vorhandenen Kapillarendothelzellen waren mehr oder weniger in Wucherung geraten. Auch an der Aussenfläche dieser Wucherungsschicht des Periostes zeigten die Periostzellen erhebliche Wucherungserscheinungen und waren mitunter mit karyokinetischen Teilungsfiguren versehen. Die intermusculären Bindegewebszellen gingen noch ausgesprochenere Wucherungen ein, die Muskelfassern selbst erschienen hyalinartig und höchst verschmälert; auch waren sie stellenweise zerrissen, nahmen an Zahl ab und waren in atrophischen Schwund begriffen. Infolgedessen waren die gewucherten äusseren Periostzellen und die Bindegewebszellen wirr durcheinander geraten, bildeten zusammen ein Granulationsgewebe von äusserst grossem Umfang und boten so gleichsam die Form einer Spindel dar, die mit ihren beiden Spitzen in der Richtung gegen beide Fragmente die Frakturenden einschlossen und deren dicker Breitendurchmesser beinahe bis an die Unterhaut reichte. Dieses Granulationsgewebe bestand aus grösseren spindelförmigen oder elliptischen Zellen mit karyomitotischen Teilungsfiguren und enthielt feine Fasern und zerstreute Riesenzellen. Die an den Frakturenden befindlichen Knochenzellen verloren ihre Färbbarkeit, in den Markräumen an der Trennungsstelle befand sich Blutgerinnsel mit geringer Beimischung von Leucocyten.

Nach einer Woche. (Fig. 2, Tafel III., Tafel IV.)

Gewucherte Periostzellen sowie auch Bindegewebszellen schlossen die Frakturenden ein, reichten nahezu bis an die Unterhaut und gingen allmählich in das subcutane Gewebe über. Ein gewucherter im Knochenmark vorhandener Teil des Endostes trat in der Markhöhle an den Bruchenden mit den letztgenannten Zellen in Verbindung. Das Granulationsgewebe enthielt feine Fasern und ziemlich zahlreiche Blutgefässe und lag zwischen den beiden Fragmenten in plattenförmiger Gestalt; es liess sich hier der Callus in Form einer Spindel beobachten, die gleichsam aus 2 Kegeln zusammengesetzt ist, von denen jeder das oben genannte plattenförmige Granulationsgewebe mit seiner Basis berührt.

Die Veränderungen des Periostes in diesen Kegeln seien in folgendem kurz gezeichnet: Während der zu den Frakturenden am weitesten gelegene Teil des Periostes keinerlei Veränderungen aufwies, hypertrophierte der andere ihnen etwas näher gelegene Teil in so hohem Grade, dass seine Breite der der Corticalis glich; ferner fand ich

hier eine Erweiterung der Kapillaren und Wucherungen der Endothelzellen,-die äussere Schicht dieses periostalen Teil's war mit wuchernden Knochenzellen bedeckt. An den den Bruchenden zunächst gelegenen Teilen in unmittelbarer Nähe der Corticalis, nämlich an der der osteogenetischen Schicht des Periostes entsprechenden Stelle, waren Anhäufungen rundlicher oder würfelförmiger Zellen mit reichlichem Protoplasma und grossem Kerne, sowie die Bildung eines hyalinen Knorpels, der nur in geringerer Menge Stroma enthielt und ein hyalines Aussehen hatte deutlich zu beobachten. Dieses hyaline Knorpelgewebe war mit einem periostartigen Gewebe umhüllt und in dem Grenzgebiete zwischen diesem und jenem waren spindel-, ellipsen-, und auch würfelförmige Zellen mit karyomitotischen Teilungsfiguren vorhanden; je näher das periostartige Gewebe an das Knorpelgewebe herantrat, um so reichlicher wurde das Protoplasma und umso grösser der Kern dieser Zellen. Das an das Granulationsgewebe angrenzende Knorpelgewebe zeigte denselben Befund und ihre Abgrenzung war nicht deutlich zu erkennen; das Knorpelgewebe berührte unmittelbar die Corticalis, indem die Knorpelzellen auf unebener höckeriger Aussenseite desselben reihenweise angeordnet lagen, eine Auflösung des Corticalis war nicht nachzuweisen. Das Knorpelgewebe war zwar nicht gefässhaltig, aber von den erweiterten Kapillaren des äusseren Periostes aus drangen die Gefässe in das Gewebe ein und die buchtige Markhöhle war mit den Knochenmarkzellen und Bindegewebszellen angefüllt. Die nahe liegenden Knorpelzellen bekamen ein mehr hydropisches Ansehen und waren ganz hell und fast durchsichtig geworden; ihr Protoplasma zeigte immer weniger feine Körner, der vergrösserte Kern, zuweilen fast die ganze Zelle ausfüllend, liess nur an wenigen Stellen, meist an der Peripherie, noch einzelne kleine dunkele Punkte erkennen; er sah in der Tat ganz blass und geschwollen, wie eine Blase aus. Darunter gab es manche Knorpelkapseln, die keine Knorpelzellen mehr enthielten; am hier vorhandenen Knorpelgewebe liess sich die Ablagerung von Kalkkörnchen nachweisen. Der an den Bruchenden vorhandene Teil des Periostes ging direkt in das Granulationsgewebe über. Die mit den Frakturenden benachbarten Knochenzellen färbten sich nicht, es war jedoch kein Anzeichen vorhanden, dass auf eine Resorption von Knochensubstanz hätte erkennen lassen. An den Frakturenden selbst war nach wie vor Blutgerinnsel vorhanden.

Am 10. Tag.

Die Auflösung des Knorpelgewebes ging parallel zu dem Fortschritt in dem fortschreitender Eindringen der Gefässe vor sich. Im übrig gebliebenen Teile des Knorpelgewebes fand sich die verschmälerte Markhöhle mit Osteoblasten und Knochenzellen; die hieran angrenzenden Knorpelzellen erschienen beträchtlich gequollen und hydropisch, im übrigen war der Befund gleich dem der ersten Woche. An der untern Schicht des gewucherten Periostes war neben der chondralen Knochenbildung auch die periostale erkennbar. In den Markräumen, an den Bruchenden, fand sich noch Blutgerinnsel, indessen kommunizierte das Granulationsgewebe mit demselben in der Markhöhle. Es enthielt feine Fasern, ziemlich zahlreiche Gefässe und kleine Partikelchen von hyalinartig erscheinenden Muskelfasern.

Nach 2 Wochen. (Fig. 3, Tafel III.)

Die äussere Schicht des spindelförmigen Callus war von periostartigem Gewebe umschlossen, das Granulationsgewebe nahm nach wie vor die Basis des Kegels ein, enthielt zahlreiche Gefässe und feine Fasern, dicht an der Frakturfläche anliegend. Ein Teil des Knorpelgewebes, in das anfänglich die Gefässe eingedrungen waren, enthielt nunmehr die prächtige, neugebildete, spongiöse Knochensubstanz, dementsprechend erweiterte sich auch die Markhöhle, worin die Markzellen und besonders zahlreiche Lymphocyten, rote Blutkörperchen sowie Osteoblasten wahrgenommen wurden. Das

Verhalten des Knorpelgewebes war gleich dem des nach Ablauf der ersten Woche besbachteten Knorpelgewebes. Es stellte allein eine mittlere Schicht zwischen der oben erwähnten neugebildeten spongiösen Knochensubstanz und dem Granulationsgewebe dar. Im Gebiete der Knochenneubildung war das vorher vorhanden gewesenen Knorpelgewebe, wie bereits angegeben, hydropisch geworden und die Kalksalze waren in der Knorpelgrundsubstanz, die von den hereindringenden Gefässen zerstört wurde, abgelagert. Der übrig gebliebene Teil derselben kam innig mit den Markzellen in Berührung, die Osteoblasten u. a. hafteten ihm an und produzierten so die neue Knochensubstanz. An der Stelle, an der das Knorpelgewebe an das Granulationsgewebe angrenzt, stellten sich Wucherungen der Zellen ein, im Grenzgebiet zwischen jenem und dem Periost fanden sie indessen in relativ mässigerem Grad statt, hingegen spielte sich hier die periostale Knochenneubildung ab. Im Innern, in dem in den Markräumen vorhandenen Callus liess sich die Kalkablagerung erkennen. Ein Teil der an den Bruchenden befindlichen Knochenzellen färbte sich nur schwach, während der andere Teil auf Farbstoffe gar nicht reagierte.

Am 18. Tag.

Das Knorpelgewebe war hier in mittelstarken Mengen zwischen dem geringen Granulationsgewebe und dem relativ reichlichen neugebildeten Knochengewebe vorhanden. Das neugebildete Knochengewebe rückte immer mehr gegen das Zentrum hin vor, bis die Markräume des zu beiden Fragmenten gehörenden Callus schliesslich zum Teil kommunizierten, so dass das Knorpelgewebe von der Basis des Kegels nach der Oberfläche zu ausgedehnt war und in dem Längsschnitte eine keilförmige Gestalt annahm. Die Veränderung des Knorpelgewebes ging ähnlich so, wie schon w. o. beschrieben vor sich; einerseits ging es Wucherungen ein und anderseits produzierte es unter Auflösung seiner Substanz die neue Knochensubstanz, Die Markhöhle des neugebildeten, spongiösen Knochens erweiterte sich und enthielt neben zahlreichen Lymphocyten auch Riesen-, Fettzellen u. s. w.. Ferner war die äussere Schicht des Callus mit dem in Wucherung begriffenen periostartigen Gewebe bedeckt.

Nach 3 Wochen. (Fig. 1, Tafel III, Tafel V.)

Das neugebildete Knochengewebe erreichte einen bedeutenden Umfang, während die Knorpelgewebe und Granulationsgewebe nur in verschwindend geringen Mengen erhalten geblieben waren; die Beschaffenheit des Knorpelgewebs wies die bereits w. o. besprochene Veränderung auf. Die Markhöhle der neugebildeten Knochensubstanz war sichtlich erweitert, die Zahl der Fettzellen hatte zugenommen. An der äusseren Schicht des Callus liess sich die periostale Knochenneubildung nachweisen. Die an die Bruchenden gelagerten Knochenzellen färbten sich zum Teil noch nicht, das neugebildete Knochengewebe kam zur knöchernen Verwachsung mit der Rindenschicht der Fragmente.

Am 25. Tag.

Im Grossen und Ganzen war seit den Beobachtungen der 3. Woche keine nennenswerte Veränderung nachzuweisen, indessen war zu sehen, dass der innere Callus von den Markzellen bis in den tiefsten Abschnitt hinein durchsetzt und zerstört wurde.

Nach 4 Wochen. (Fig. 4, Tafel III)

Das Knorpelgewebe und das Keimgewebe waren in äusserst geringen Mengen erhalten und das neugebildete Knochengewebe nahm den grössten Teil des Callus in Besitz; die Markhöhle der neugebildeten Knochensubstanz erweiterte sich, es vermehrten sich die Fettzellen im Knochenmark, sonst keine erhebliche Abweichung von dem Befund in der 3. Woche.

Am 30. Tag.

Die Knorpel- und Granulationsgewebe waren höchst spärlich erhalten geblieben, die Heilung protrahierte sich ein wenig mehr, als in der 4. Woche, der übrige Befund war beinahe gleich dem letzteren.

Am 32. Tag.

Die Knorpel- und Granulationsgewebe waren in denselben minimalen Mengen erhalten, wie in dem am 30. Tage beobachteten Fall. Die Markhöhle der neugebildeten Knochensubstanz erweiterte sich und enthielt zahlreiche Fettzellen. Die Beschaffenheit und Veränderung des Knorpelgewebes waren wie eben angegeben.

Nach 5 Wochen.

Die Granulationsgewebe und Knorpelgewebe waren nur noch in ausserordentlich geringen Mengen vorhanden; die Knochenzellen an den Frakturenden waren zum Teil nicht färbbar, im übrigen gegen die vorhergehende Beobachtung keine wesentliche Veränderung. Der innere Callus wurde, nach erfolgter Kalkablagerung unter allmälicher Grössenabnahme resorbiert.

Nach 6 Wochen. (Fig. 5, Tafel III)

Jetzt war fast gar kein Granulationsgewebe mehr zu erkennen und auch das Knorpelgewebe war nur spärlich erhalten geblieben; die an den Fragmentenden vorhandenen Knochenzellen färbten sich sehr gut. Die Markhöhle der neugebildeten Knochengewebes erweiterte sich, Fettzellen waren in erheblicher Zahl vorhanden, sonst nichts besonderes.

Nach 7 Wochen.

Nunmehr liess sich schon die knöcherne Verwachsung des neugebildeten Knochens mit den Bruchenden erkennen. Die Knochenzellen an den Bruchenden färbten sich intensiv, das Knorpelgewebe ging nahezu völlig verloren.

Nach 8 Wochen. (Fig. 6, Tafel III)

Die knöcherne Vereinigung der neugebildeten Knochensubstanz und der Frakturenden vollzog sich vollkommen, die Aussenfläche des Callus war mit unversehrtem Periost umhüllt. Das Knorpelgewebe nahm so bedeutend ab, das es nur noch unter dem Periost, an der Basis des Kegels erkennbar war. Die neugebildete Knochensubstanz schloss die Bruchstelle spindelförmig ein, und zwar so, dass dieselbe im Zentrum der Spindel lag.

Nach 9 Wochen.

Die Stellung der Bruchenden lagert sich rechtwinklig um, wozwischen die Granulations- und Knorpelgewebe in spärlichen Mengen erhalten waren.

Nach 10 Wochen.

Fast gar kein Knorpelgewebe vorhanden, die Markhöhle der neugebildeten Knochensubstanz erweiterte sich; beträchtliche Zunahme der Fettzellen.

Nach 11 Wochen.

Die Knorpel- und Granulationsgewebe waren in nur minimalen Mengen erhalten geblieben, im übrigen war keine bemerkenswerte Veränderung mehr festzustellen.

Die gemachten Beobachtungen lassen sich kurz wie folgt zusammenfassen:

In den ersten Stadien der Fraktur lassen sich Verletzungen

und Blutungen der umliegenden Weichteile, sowie Leucocytenansammlungen nachweisen. Alsdann kommt es zu ausgesprochenen Wucherungen sowohl der Zellen des äusseren Periostes, als auch des intermusculären Bindegewebs, während gleichzeitig die Muskelfasern unter Atrophie verschwinden und somit auch die Leucocyten allmählich kaum noch zu erkennen sind; das Blutgerinnsel bleibt in den Markräumen an den Bruchenden ziemlich lange Zeit erhalten.

Die gewucherten Periostzellen und intermusculären Bindegewebszellen verwickeln sich so untereinander, dass man sie kaum zu unterscheiden vermag. Mässige Wucherung stellt sich auch im Endost ein, dessen Zellengruppen gelegentlich in den Markräumen an den Bruchenden mit den letzgenannten Zellen in Verbindung treten.

Derartige gewucherte Zellengruppen bestehen im allgemeinen aus spindel- und ellipsenförmigen Zellen, die einer Art Granulationsgewebe entsprechen, das feine Fasern und Gefässe führt. Dieses Granulationsgewebe befindet sich zwischen den beiden Frakturenden und pflegt schliesslich dieselben innig einzuschliessen. In der Periode, während der Granulationsgewebe in dieser Weise entsteht, nimmt der Callus eine spindelförmige Gestalt an und sein angeschwollener äquatorialer Teil reicht nahezu an die Unterhaut. Es gewinnt den Anschein, als ob 2 Kegel sich mit ihrer Basis in dem eben erwähnten äquatorialen Teil gegenseitig berührten, und so zu einer Spindelgestalt sich vereinten. Die Spitze jedes Kegels besitzt je ein Fragment, deren Veränderungen etwa wie folgt vor sich gehen: An der von den Frakturenden entferntesten Stelle ist ein unversehrter Teil des Periostes vorhanden, an dem etwas näher gelegenen Teil erleidet das Periost ausgesprochene Hypertrophie und seine Breite gleicht der der Corticalis; es vollziehen sich Erweiterungen der Kapillaren und Wucherungen der Endothelzellen. Die äussere Schicht dieses periostalen Teils ist mit den wuchernden Periostzellen überkleidet.

Was die Veränderungen in dem den Frakturenden zunächst gelegenen Teil des Periostes anbelangt, so finden sich hart an der Aussenfläche der Corticalis, also in der der osteogenetischen Schicht des Periostes entsprechenden Partie, gewucherte rundliche oder würfelförmige Zellen in Schichten angeordnet. Im Laufe der Zeit tritt in den Intercellularräumen ein hyalinartig erscheinendes

Gewebe auf; es kommt nämlich zur Bildung des hyalinen Knorpels, dessen äussere Lage mit einem periostartigen Gewebe umhüllt ist. An der Uebergangsstelle zwischen Beiden befinden sich elliptische, spindel- bezw. würfelförmige Zellen mit karyokinetischen Teilungsfiguren.

Im Knorpelgewebe spielt sich die Grössenzunahme des Zellprotoplasmas und des Kernes ab. An der Stelle, wo das Knorpelgewebe an das Granulationsgewebe angrenzt, zeigt sich derselbe Befund wie im Periost. Die Abgrenzung zwischen Beiden ist keine deutliche. Die Entwickelung des Knorpelgewebes aus dem Granulationsgewebe dauert so lange an, bis das letztere völlig verschwunden ist, während das Periost nur in mässigerem Grad Knorpelgewebe produziert. Das Knorpelgewebe berührt unmittelbar die Corticalis, indem die Knorpelzellen der höckerigen unebenen Aussenfläche der Corticalis reihenweise angelagert sind, wobei aber eine Auflösung derselben nicht stattfindet.

Wenn das Knorpelgewebe ausgebildet ist, so lassen sich zwar die Gefässe kaum erkennen, indessen sieht man, dass von dem hypertrophischen Periost und den erweiterten Kapillaren in der Spitze des Kegels her die Gefässe in der Richtung gegen die Bruchenden in das Knorpelgewebe eindringen. Die hieran angrenzenden Knorpelzellen erscheinen stark gequollen und dementsprechend ist jede sie enthaltende Kapsel ausgedehnt. Die intercelluläre Grundsubstanz erfährt eine Volumzunahme und lässt feine, mit Hämatoxylin sich intensiv färbende Körnchen erkennen. Das bis dahin stark granulierte Zellprotoplasma zeigt immer weniger feine Körner und erscheint ganz hell. Der Kern vergrössert sich und die Chromatinkörner haben sich inzwischen so vermindert, dass sie nur dem Kerngerüst ankleben oder an der Peripherie zerstreut liegen. Man sieht auch manche Knorpelzellkapseln, die keine Spuren von Knorpelzellen mehr enthalten, trotzdem sie vollkommen erhalten geblieben sind und keine Selbsteröffnung eingehen. Obige Veränderungen stehen im Einklang mit der von Leser angegebenen hydropischen Degeneration. In der Grundsubstanz des betreffenden Knorpelgewebes sind Kalkkörnchen abgelagert, hierher eindringende Gefässe und Zellen zerstören die von Kalksalzen abgelagerte Knorpelgrundsubstanz und wachsen weiter in die Knorpelkapseln hinein; auf diese Weise setzen die Gefässe und Zellen immer weiter ihr Eindringen

fort und bilden sich eine buchtige Höhle.

Selbst nachdem das Knorpelgewebe, das von Kalksalzen abgelagert wurde, durch Eindringen der Gefässe und Zellen zerstört worden ist, bleibt noch ein kleiner Teil von Grundsubstanz erhalten; die Osteoblasten lagern sich der Oberfläche dieser übrig gebliebenen Grundsubstanz an und produzieren das neue Knochengewebe:- es vollzieht sich die erste Bildung des spongiösen Knochens.

Während die Entwickelung des neuen Knochens auf diese Weise immer intensiver vor sich geht, findet im früher gebildeten spongiösen Knochen die Resorption von Knochensubstanz von seiten der Osteoklasten statt, wobei die Markhöhle sich erweitert.

Kurzum, das Knorpelgewebe wird einerseits durch ossifikatorische Vorgänge allmählich aufgelöst es entwickelt sich aber anderseits neues Knorpelgewebe aus dem Granulationsgewebe und den Periostzellen. Nachdem die neugebildete spongiöse Knochensubstanz an Menge zugenommen hat, erfolgt bald darauf die Resorption von Knochensubstanz durch die Osteoklasten, verbunden mit Erweiterung der Markhöhle. In der Zeit, während welcher das Granulationsgewebe geschwunden ist, nimmt die neugebildete Knochensubstanz, ebenso wie das Granulationsgewebe Spindelform an und hat die Bruchenden in sich eingeschlossen.

Zwei Wochen nach der Fraktur wird die Oberfläche des Callus mit periostartigem Gewebe überkleidet und von dieser Zeit ab erfolgt der Appositionsvorgang, ebenso wie bei der periostalen Ossifikation.

Bald nach der Fraktur verlieren die in den Bruchenden vorhandenen Knochenzellen ihre Färbbarkeit, beginnen indessen nach Ablauf von 6 Wochen allmählich wieder auf Farbstoffe zu reagieren.

Das Knochenmark im Callus war in den ersten Stadien lymphoides Mark, trägt aber nach Ablauf von 18 Tagen unter allmählicher Vermehrung der Fettzellen den Charakter des Fettmarks.

In den gewucherten endostalen Zellgruppen (innere Callus) waren anfänglich Kalksalze abgelagert, die späterhin nach und nach resorbiert werden.

Dennoch habe ich während des ganzen Verlaufes meiner Untersuchungen niemals eine direkte Umwandlung von hyalinen

Knorpeln oder gar Knorpelzellen in Knochenzellen beobachten können. Die Knorpelzellen waren, bevor sie von Gefässen und Zellen zerstört worden waren, bereits unter hydropischer Degeneration zugrunde gegangen, sie bilden kurz vor dem Untergang die neue Knochensubstanz durch einen der Ossifikation ähnlichen Vorgang.

III. Kritik.

Ueber die im Anfangsstadium der Fraktur auftretende Leucocytenansammlung sind viele verschiedene Ansichten geäussert worden. Von den früheren Autoren vertritt Maas die Ansicht, dass das bei der Frakturheilung sich neubildende Gewebe eine Leistung der Leucocyten, also der emigrirten farblosen Blutkörperchen sei und Wolff glaubte auch, dass sie zur transitorischen, entzündlichen Callusbildung führten. Krafft aber äussert seine Ansicht wie folgt: "Ein grosser Teil der Zufolge der Entzündung auftretenden Wanderzellen geht zu Grunde und liefert dabei wahrscheinlich Material für die sich vermehrenden Zellen. Ein anderer Teil der Wanderzellen nimmt die Zerfallsproducte des zertrümmerten Gewebes und des ausgetretenen Blutes in sich auf und jede Zelle gewinnt dabei an Grösse. Ein kleine Zahl von Wanderzellen vergrössert sich, erhält bläschenförmige Kerne und ist wahrscheinlich befähigt Bindegewebe, vielleicht auch Gefässwandelemente zu bilden." Dem schliesst sich auch Bonome an, indem er betont, dass eine direkte Umwandlung von Leucocyten in Osteoblasten oder Chondroblasten nicht nachweisbar ist.

Im allgemeinen sind die Mitteilungen über diesen sehr wichtigen Gegenstand spärlich und wenig eingehend. Auch ich hatte leider keine Gelegenheit mehr eingehendere Untersuchungen über die Rolle, welche die Leucocyten bei der Callusbildung spielen anzustellen. Soviel steht jedenfalls fest, dass die Leucocyten, die sich am ersten Tag nach Frakturen in erheblichen Mengen angesammelt haben, im Laufe der Zeit allmählich schwinden.

Ueber die Frage, aus welchen Elementen der Callus sich entwickele, gibt es bis jetzt folgende Theorien:

1. Er entsteht aus dem Periost. (Maas, Bidder)
2. Bei Callusbildung ist das Periost zwar wichtig, aber das Knochengewebe nimmt daran aktiven Anteil. (Krafft, Hofmokl)

3. Der Callus geht aus dem Periost, dem Knochenmark und den darum gelegenen Weichteilen hervor. (Virchow, Volkmann u. A.)

Maas erzeugte künstliche Knochendefekte an einem Versuchstier und deckte Platinplättchen darüber. Da, als Ergebnis dieses Versuches ein innerer Callus nicht nachzuweisen war, behaupteten genannte Autoren, dass der Callus nur aus dem Periost sich entwickeln könne. Später aber haben Bonome und Fujinami neue Untersuchungen über das Wesen des innern Callus veröffentlicht, aus denen klar hervorging, dass das Periost ebensowie auch das Endost die hauptsächlichen Elemente der Callusbildung sind.

Hinsichtlich der Veränderungen des alten Knochens bei Frakturen sagt Krafft: "Fast alle Knochenzellen in der Nachbarschaft der Bruchstelle werden nekrotisch. Die Kerne reagieren nicht mehr auf Farbstoffe. Solche nekrotischen Zonen werden durch die Neubildung repariert, welche aus den zahlreichen an der Knochenoberfläche in Folge von Rarefaktion der Grundsubstanz frei gewordenen Osteoblasten hervorgeht."

Anderseits aber äussert Machii sich hierzu folgendermassen: "Es unterliegt zwar keinem Zweifel, dass der Knochen in der Nähe der Bruchstelle infolge mangelhafter Ernährung durch die Desquamation des Periostes mehr oder minder in Nekrose gerät und so teilweise resorbiert wird; diese Tatsache darf aber nicht dahin verstanden werden, dass die Knochenzellen, welche bereits die Lebensfähigkeit verloren haben, selbst wenn sie frei geworden sind, sich etwa in wucherungsfähige Osteoblasten verwandeln könnten. Das verdient gar keine Erwägung, weil die Resorption von Knochensubstanz durch Nekrose der Knochenzellen infolge des Untergangs derselben erfolgt."

Meine Experimentaluntersuchungen zeigen, dass es tatsächlich vorkommt, dass kurze Zeit nach Frakturen die an die Bruchenden gelagerten Knochenzellen ihre Färbbarkeit verlieren, indessen fangen sie nach Ablauf von 6 Wochen wieder an auf Farbstoffe zu reagieren. Ueber ein derartiges Verhalten der Knochenzellen gegen Farbstoffe hat bereits der Chirurg Ziegler auf Grund von Tierversuchen berichtet.

Hier möchte man sich die Frage vorlegen, ob man also aus dieser transitorischer Unfärbbarkeit der Zellen ohne weiteres auf das Nekrotischwerden derselben sehliessen dürfe. Wenn dem so

wäre, so müssten die nekrotisierten Knochenzellen entweder resorbiert oder ausgestossen werden. Es zeigt sich jedoch, dass eine Demarkation zwischen der unfärbbaren und der unversehrten Knochensubstanz ebensowenig wie eine irgendwie bedeutende Resorptionserscheinung festzustellen ist, dass im Gegenteil die unfärbbar gewesenen Knochenzellen im Laufe der Zeit wiederum färbbar werden. Danach scheint es mir berechtigt, dieses Verhalten der Knochenzellen nicht auf das Nekrotischwerden derselben zurückzuführen, sondern es als eine Art Asphyxie aufzufassen, und dann ist die nächste Frage die, ob diese in einem asphyktischen Zustand gewesenen Knochenzellen, wenn sie einmal frei geworden sind, die Regeneration wieder entfalten können oder nicht? Die Wucherungsvorgänge in den endostalen und den periostalen Zellen spielen sich schon bald nach der Fraktur ab, ehe die Knochenzellen unfärbbar geworden sind. Es ist schwerlich anzunehmen, dass fertige Knochenzellen sich in Osteoblasten umwandeln könnten.

Nun ist aber immer noch nicht klar, ob die Weichteile aus der Umgebung an der Callusbildung teilhaben. Aus meinen Experimenten erhellt, dass die intermusculären Bindegewebszellen bei diesem Vorgang in erhebliche Wucherungen geraten, so dass die Muskelfasern unter Atrophie verschwinden, während gleichzeitig die neu gewucherten Bindegewebszellen mit den ebenfalls gewucherten Periostzellen durcheinander geraten und so gemeinsam mit denselben das Granulationsgewebe bilden. In dieser Periode vermag man nicht zu unterscheiden, von welchem Gewebe sie stammen, wie ich das bereits w. o. darlegte.

Immerhin bilden in meinen Fällen die neugebildeten gewucherten endostalen und periostalen Zellen, sowie die ebenfalls neugebildeten gewucherten Bindegewebszellen, das Keimgewebe des Callus zusammen. Selbstverständlich haben wir unter den endostalen Zellen auch die von Haver'schen Kanälchen stammenden Zellen, ebenso auch unter dem Periost die Perioststreifen, welche man bei Chondrodystrophia foetalis häufig begegnet, verstanden.

Das so gebildete Granulationsgewebe wird bis jetzt als osteoides Gewebe bezeichnet und diese Bezeichnung ist in dem Sinne gebräuchlich, dass dasselbe eine Vorstufe zur Knochensubstanz darstelle, weil osteoides Gewebe sich unter Aufnahme von Kalksalzen in das Knochengewebe umwandeln könne; osteoides Gewebe bildet indessen durchaus nicht immer auf direktem Wege

das Knochengewebe und dazu kommt, dass die Verkalkung ein ganz anderer Vorgang ist als die Verknöcherung. Es ist auch fraglich, ob die Zellen im osteoiden Gewebe in die Osteoblasten oder in die Chondroblasten gehören, denn es kommt in der Tat häufig vor, dass aus manchem osteoiden Gewebe hyaliner Knorpel sich entwickelt, zumal Dibbert auch ja selbst dem mit vorangehender Kalkablagerung, sekundär entkalkten Knochengewebe diesen Namen beigelegt hat.

Ist es also nicht zutreffend, wenn man für das Callus bildende Gewebe, anstatt der Bezeichnung "osteoides Gewebe", nach Krafft den Namen "Keimgewebe" einführt? Und die Zellen dieses Keimgewebs sind befähigt, sich in Osteoblasten oder in Chondroblasten umzuwandeln, demgemäss dürfte man mit Recht annehmen, dass sie eine embryonale Vorstufe der beiden letzteren Zellen darstellen.

In meinen Fällen bilden allerdings die Zellengruppen in dem gewucherten Endost und Periost, sowie in den gewucherten Bindegeweben alle gemeinschaftlich das Keimgewebe.

Bezüglich der Entstehung hyalinen Knorpelgewebes innerhalb des Callus sind die Anschauungen recht verschieden. Man glaubte früher, dass der Callus sich aus dem Knorpelgewebe entwickele; durch später angestellte Untersuchungen ist es aber klar festgestellt worden, dass hyaliner Knorpel sowohl im äusseren, durch Wucherungen des Periostes gebildeten Callus, gelegentlich aber auch im innern Callus entstehen kann.

Martin gibt an: "Das Periost allein entwickelt keinen Callus, sobald es allein zurückbleibt. Ist es dem Einflusse funktionstüchtigen Markes ausgesetzt, oder liegt ihm lebende Tela ossea an, so tritt im allgemeinen schon nach 3 Wochen Callus im Röntgenbild auf." Es ist indessen eine wohl bekannte Tatsache, dass die Wucherungsvorgänge der Zellen und das Knorpelgewebe schwer im Röntgenbild in Erscheinung treten können und davon überzeugt man sich nicht selten bei blutiger Operation der Frakturen, andererseits gibt es Angabe über Experimente in der Literatur, danach bei der gestielten oder freien Transplantation des Periostes hyaliner Knorpel oder Knochengewebe entstehen kann.

Krafft sagt folgendes: "Aus dem durch Wucherung entstandenen zelligen Keimgewebe bildet sich zunächst osteoides

und chondroides Gewebe, sowie Knorpelgewebe." Neuerdings hat sich das Hauptaugenmerk auf die Schichtungen des Periostes gerichtet, von denen besonders die osteogenetische Schicht (Cambiumschicht Bielroth, Proliferationsschicht Virchow, Periostales Mark Ranvier.) wesentliche Elemente für die Callusbildung aufweist. Bonome schon wies darauf hin, dass der direkte Uebergang der Zellen der osteogenetische Schicht in Osteoblasten, ohne vorherige Umwandlung in Chondroblasten, sich nachweisen lasse.

Nach meinen eigenen Erfahrungen aber stellt sich in der osteogenetischen Schicht an den Bruchenden zunächst Wucherung der Zellen, weiterhin dann auch die Bildung von Knorpeln besonders von hyalinem Knorpel ein, der einerseits hart an die unebene Rindenschicht angrenzt und anderseits vom periostartigen Gewebe überkleidet wird. Es können also gewucherte Zellen der osteogenetischen Schicht zu Knorpelzellen übergehen, während im Keimgewebe neben den gewucherten Zellen des Endostes und Periostes auch gewucherte Zellen in umliegenden Weichteilen besonders gewucherte intermusculäre Bindegewebszellen durcheinander gemischt vorhanden sind, bis man schliesslich kaum unterscheiden kann, von welchem Gewebe sie stammen.

Es fragt sich nun, ob diese gewucherten Bindegewebszellen auch das Knorpelgewebe zu bilden imstande sind; darüber hat Goto in seinem Artikel über Myositis ossificans sich folgendermassen geäussert: "Der erste Eintritt der Verknöcherung scheint nach meinen Beobachtungsfällen, ebensowie das in der Literatur angegeben wird, gewöhnlich etwa eine Woche nach dem Trauma statt zu haben, indem die stark gewucherten Bindegewebszellen sich zunächst in Osteoblasten resp. Chondroblasten umwandeln und weiter Knochensubstanz producieren, u. s. w."

Nun habe ich aber bei meinen Untersuchungen einwandsfrei beobachtet, dass gewucherte Bindegewebszellen, ebenso wie das Periost, Knorpelgewebe zu produzieren vermögen.—Die Frage ist, ob nicht das Knorpelgewebe unter Umständen auf direktem Weg aus der Knochensubstanz hervorgehen könnte?

Ziegler schreibt in dem Kapitel über Arthritis deformans, Enchondrom und Osteoidchondrom, dass man auch hier ein Körnigwerden der Grundsubstanz, Verschwinden der Knochenkörperchen und Vergrösserung der Knochenzellen und Uebergang

des so veränderten Knochens in Knorpel etc. bemerke. Er glaubt, dass er dabei die ersten die Umwandlung des Knochens in Knorpel vorbereitenden Veränderungen finden konnte. Also nimmt er eine knorpelige Metaplasie an; ausser dieser Darstellung habe ich nirgends eine derartige Auffassung über Callus gelesen und nicht im entferntesten daran gedacht, dass der Knochen sich in Knorpel umwandeln könnte, zumal Ziegler selbst in seinem später erschienenen Lehrbuch der Pathologie sagt: "Ist der Gelenkknorpel in seiner tiefen Schicht von Markräumen durchzogen, so pflegen sich die dazwischen stehen gebliebenen Knorpelbalken in osteoides Gewebe und schiesslich in kalkhaltiges Knochengewebe umzuwandeln."

Nach Kölliker u. A. soll die Knorpelbildung beim Callus überhaupt immer bei Tieren, dagegen nur selten beim Menschen vorkommen, andererseits aber wollen Ziegler und Matsuoka u. s. w. die Knorpelbildung sowohl am Menschen wie auch an Tieren beobachtet haben. Ferner findet sich bei einem Teil der Autoren die Gegenwart des Knorpelgewebes beim Callus als nur beim Menschen vorkommend besprochen, während ein anderer sie nur bei Tieren anerkennen will. Fujinami folgert aus seinen zahlreichen Tierversuchen: "Bei Vögeln, z. B. bei Tauben, kann die Ulnafraktur eine starke Knorpelbildung erzeugen, trotzdem die Fragmente durch den unversehrten Radius, der als Schiene dient, ziemlich gut fixirt werden und die Tiere nach Vollziehung der Fraktur kaum ihren Flügel bewegen. Demgegenüber fand ich bei wohlgenährten Tritonen und Eidechsen, die ihre Extremitäten sehr lebhaft bewegen, nur eine geringfügige, unter Umständen auch gar keine Knorpelbildung, ein Beweis dafür, dass die Intensität der Knorpelbildung vor allen Dringen von der Tierart abhängt." Bezüglich Irritation, Bewegung, Dislokation oder Druck, über deren Bedeutung für die Knorpelbildung bei Knochenbrüchen sich fast alle Autoren einig sind, betont Fujinami, dass die Bewegung kein direkt die Knorpelbildung beeinflussendes Moment darstelle; Matsuoka stimmt dieser Ansicht zu. Ob seine Ansicht berechtigt ist oder nicht, steht hier nicht zur Untersuchung; in meinen Fällen bildete sich hyaliner Knorpel ausnahmslos nach Frakturen, ohne dass irgend welche Fixierung dabei vorgenommen wurde.

Ueber die Frage, in welchen Stadien der Frakturheilung das

Knorpelgewebe entstehe, schreibt Fujinami: "Bei meinen Experimenten sah (Maus) ich das Knorpelgewebe durchschnittlich nach 10 Tagen am ausgeprägtesten und in grösserer Ausdehnung entwickelt, die Kapseln der Knorpelzellen sind um die meisten Zellen deutlich ausgebildet. Zu gleicher Zeit ist die ganze Callusmasse am voluminösesten und grenzt sich immer schärfer von ihrer Umgebung ab. Damit will ich nicht sagen, dass von dieser Zeit an die Neubildung von Knorpelgewebe vollständig aufhöre; dieselbe kommt immer noch am äusseren Teile des Callus vor, wo das Gewebe noch sehr zellreich ist, aber nur in sehr geringer Ausdehnung. Bald hört indessen die Neubildung von Knorpel auf; nach 15-16 Tagen sah ich keine solche mehr." Maas soll bis zu einer gewissen Periode das Knorpelgewebe beobachtet haben. Auch Matsuoka ist der Ansicht, dass die Knorpelbildung "fast immer" im Anfangsstadium der Frakturheilung in Erscheinung tritt.

Bei meinen Experimenten dauerte indessen die Knorpelbildung vom 7. Tage bis beinahe zum Endstadium an, wo die Neubildung von Knochensubstanz aus dem Keimgewebe schon stattzufinden begann, woraus zu schliessen ist, dass die Knorpelbildung einen Prodrom der Ossifikation darstellt. Auch Ziegler teilt als Ergebnis seiner Untersuchungen an Tritonen und Meerschweinchen mit, dass er bei über 50 Frakturen stets Knorpel gefunden habe, ausser in den späten Stadien, wo der Knorpel schon verschwunden ist.

Nach Kapsammer soll die Knorpelbildung immer in der Nähe der Bruchstelle statthaben; nach meinen Erfahrungen hat indessen der Knorpel keinen bestimmten Sitz, sondern seine Masse und Stelle wechseln beständig je nach dem fortschreitenden Grad der Heilungsvorgänge, nur im Anfangsstadium habe ich an der den Frakturenden naheliegenden osteogenetischen Schicht des Periostes Knorpelgewebe von ziemlich grossem Umfange beobachtet, das Knorpelgewebe aber verschiebt sich immer, mit der Intensität der ossifikatorischen Vorgänge gleichen Schritt haltend. Das Knorpelgewebe wird durch Eindringen der Gefässe zum grossen Teil zerstört, alsdann lagern sich die Osteoblasten den kleinen Resten der Knorpelgrundsubstanz auf und produzierten so hier neuen Knochen, während gleichzeitig von dem an das Knorpelgewebe grenzenden Granulationsgewebe aus neues Knorpelgewebe sich

entwickelt.

Hinsichtlich der Umwandlungsprozesse des Knorpelgewebes in die Knochensubstanz, nämlich der Ossifikation, werden von den verschiedenen Autoren verschiedene Ansichten vertreten. Hier möchte ich, bevor ich auf die ossifikatorischen Vorgänge näher eingehe, kurz über die Metaplasie sprechen.

Die Frage, ob beim normalen Knochenwachstum überhaupt die Knorpelzellen in der Schicht der blasigen Zellen in der Ossifikationszone des Röhrenknochens zu Grunde gehen oder nicht, lässt sich noch nicht entscheiden. Viele Autoren nehmen jedoch ein Absterben dieser Knorpelzellen als ausgemacht an.

Stöhr sagt, dass eine direkte Umbildung fertigen Binde- oder Knorpelgewebs in Knochengewebe nicht vorkomme und dass die als "Metaplasie" bezeichneten Vorgänge so zu verstehen seien, dass indifferente Bildungszellen des Bindegewebs sich unter verschiedenen Einflüssen bald zu Knochenzellen, bald zu Knorpelzellen oder zu typischen Sehnenzellen umwandeln könnten. Dann fährt er fort: "Der Schluss ist unberechtigt, es handelt sich hier nicht um Umwandlung einer ausgebildeten Knorpelzelle in eine Knochenzelle, sondern um Leistungen indifferenter Bildung des Periostes, die zeitweise Knorpel, zeitweise Knochen liefern."

Aber auf pathologischer Seite betont Ziegler: "Unter Metaplasie eines Gewebs versteht man einen Vorgang, durch welchen ein bereits ausgebildetes Gewebe ohne Vermittelung eines zellreichen Zwischenstadiums, d. h. eines Keimgewebes oder Bildungsgewebes, in ein anderes nahe verwandtes Gewebe übergeht."

Borst äussert sich dazu in Aschoff's Lehrbuch der Pathologie folgendermassen: "Es kommt vor, dass ein Gewebe in morphologischer und funktioneller Beziehung den Charakter eines anderen Gewebes annimmt, und man fasst alle derartigen Vorgänge unter dem Begriff der Metaplasie zusammen. Die Grenzen der metaplastischen Prozesse sind aber sehr eng: nur die Deckepithele und die Stützsubstanzen, also zwei Gruppen, innerhalb welcher die zugehörigen Gewebsarten durch gleichartige, physiologische Aufgaben verbunden sind, zeigen je innerhalb ihres Formenkreises eine geringe Verwandlungsfähigkeit." Weiter fügt er hinzu: "Die metaplastischen Prozesse kann man sich in zweierlei Weise ver-

laufend danken:

1. Die Umwandlung eines Gewebes erfolgt unter Perisistenz der Zellen, also ohne Zellenneubildung.

2. Der metaplastische Vorgang spielt sich in zwei Phasen ab: es erfolgt zuerst Neubildung (neoplastische Phase), wobei die betreffenden Gewebe auf einen weniger differentierten Zustand (etwa auf den Artcharakter) zurückkehren, und dann erfolgt Differenzierung in einer neuen Richtung (metaplastische Phase)." Weiterhin sagt er: "Ob der erste Modus (direkte Metaplasie) überhaupt vorkommt, ist mehr als fraglich. Häufig wird von direkter Metaplasie des Knorpels in Knochen gesprochen. Es ist schwer, sich davon zu überzeugen. Direkte Metaplasie kann vorgetäuscht werden durch einen schleichenden Ersatz des Knorpels durch Knochen."

Nun wollen wir auf unser eigenes Thema zurückkommen. Unter den Autoren, die für die metaplastische Knochenbildung aus dem Knorpelgewebe beim Callus eintreten, sind zu nennen Ziegler, Fujinami, Gümbel, Frangenheim und Hayashi. Da aber Gümbel und Frangenheim den Ausdruck "durch metaplastischen Typus" gebrauchen, ist es nicht klar, ob dieser Ausdruck direkte Metaplasie im Borst'schen Sinne oder indirekte Metaplasie bedeuten soll. Deutlicher dagegen tritt Fujinami für die direkte Metaplasie ein, indem er sagt: "Die bisher sich blaufärbende, hyaline, chondringebende Grundsubstanz verwandelt sich direkt in osteoide Grundsubstanz. Die Knorpelzellen werden dadurch in direkter Weise zu Zellen des osteoiden Gewebes und weiterhin des Knochengewebes, indem sie sich verkleinern und in zackige Höhlen zu liegen kommen. Die Knorpelkapsel wird am spätesten in osteoide Substanz umgewandelt; in der Uebergangszone zwischen dem osteoid metaplasierten und dem noch erhaltenen typischen Knorpelgewebe sah ich oft vereinzelte Knorpelzellen, die durch ihre schmale blaue Kapsel und rundliche Gestalt leicht zu erkennen sind, mitten in der rotgefärbten osteoiden Grundsubstanz." Ebenso auch nimmt Hayashi direkte Metaplasie an, indessen habe ich bei meinen experimentellen Untersuchungen, besonders an Serienschnitten aus dem in intensivsten Ossifikationsvorgängen befindlichen Callus einer 2-3 Wochen alten Fraktur niemals direkte Knochenbildung von Seiten des Knorpelgewebes, ohne vorangehende Auflösung

desselben, konstatieren können. Viele Autoren, wie z. B. Krafft, Kapsammer u. A. wollen ebenfalls eine derartige direkte Knochenbildung aus dem Knorpelgewebe nicht anerkennen, sondern führen die Knochenbildung auf einen später zu erwähnenden Vorgang zurück. Besonders beachtenswert ist die Untersuchung von Prof. Sumita an zahlreichen Serienpräparaten der Rippen, wobei er zu folgendem Resultat gelangt: "Den senilen Veränderungen des Rippenknorpels liegen immer Zerfaserung, Zerklüftung, Erweichung, Fetthäufung und Verkalkung zu Grunde und vorzeitiges Auftreten obiger Erscheinungen ist als pathologisches Anzeichen zu betrachten." Weiter fügt er hinzu: "Ganz anders verhält es sich mit der bisher vielfach beschriebenen Verknöcherung des Rippenknorpels; die Knochensubstanz nämlich, die im Rippenknorpel in fortsatzartiger Form in Mengen vorhanden ist und sich durch Verknöcherung des Knorpels entwickelt zu haben scheint, pflegt in der Mehrzahl der Fälle, insbesondere beim Auftreten obiger regressiver Veränderungen, durch Eindringen der ausserhalb des Rippenknorpels vorhanden gewesenen Knochensubstanz zustande zu kommen."

Und die Verkalkung ist ein regressiver Prozess, während die Verknöcherung ein progressiver Vorgang ist, deshalb ist es selbstverständlich, dass beide Vorgänge sich in entgegengesetzter Richtung geltend machen. Demnach ist es auch logisch schwer zu begreifen, dass durch die Kalkablagerung in der Knorpelgrundsubstanz Knorpelzellen in Knochenzellen übergehen könnten.

Die Ansicht, dass ausser durch oben erwähnte direkte Metaplasie auch die Knochenbildung beim Callus durch einen der neoplastischen Ossifikation ähnlichen Vorgang erfolgen kann, ist von den gegen und für Metaplasie sprechenden Autoren übereinstimmend anerkannt worden. Nach dieser Ansicht entwickelt das Knorpelgewebe den spongiösen Knochen durch einen mit der normalen enchondralen Ossifikation identischen Vorgang.

Wir haben es hier mit der auffälligen Tatsache zu tun, dass die Knorpelzellen beim Callus nicht zu Grunde gehen, sondern direkt in Markzellen übergehen; diese Tatsache kommt mir um so merkwürdiger vor, als sie auch von den Autoren, die den Untergang der Knorpelzellen bei der normalen enchondralen Ossifikation anerkennen, behauptet wird. Unter andern schreibt

z. B. Ziegler wie folgt: "Die Pathologische Ossifikation und zwar sowohl die Entwickelungsstörung als auch die nach Traumen oder in Geschwülsten auftretende, befolgt meist einen Gang der sich nicht an den neoplastischen, sondern an den metaplastischen Typus anschliesst. Der rachitische Knorpel, sowohl als der knorpelige Callus metaplasiert wenigstens teilweise in Knochengewebe."

Fujinami bemerkt dazu folgendes: "Die meisten Knorpelzellen gehen wohl zu Grunde, indem sie einfach körnig degeneriren und den bröckelig zerfallenen Kern zurücklassen. Ob einzelne Knorpelzellen sich an der Bildung der Gefässwand beteiligen oder als bleibende Elemente des Markraumes fortbestehen, lasse ich unentschieden, doch halte ich es für wahrscheinlich." — "Bei Vögeln und Säugetieren konnte ich in vielen Fällen sehr deutlich wahrnehmen, dass ein Teil der Knorpelzellen bei der Bildung der Markräume, nach der Auflösung der Kapsel, selbstständig wird und ohne Degenerationserscheinungen sich in Bestandteile des neugebildeten Markraumes verwandelt. Die zu Markzellen gewordenen Knorpelzellen sehen den Osteoblasten ähnlich." Auch Hayashi behauptet, dass die Knorpelzellen im Callus zum grossen Teil zu Grunde gehen und zum Teil in ähnlicher Weise wie bei der normalen enchondralen Ossifikation metaplasieren. Ziegler berichtet: "Am regelmässigsten ist dies zu beobachten an der normalen Epiphysenlinie, findet aber in gleicher Weise bei der Ossifikation des Knorpels, der endochondralen Ossifikation statt." Er fügt dann weiter hinzu: "Ein Teil dieser Knorpelzellen stirbt ab, der andere Teil aber wird zu Markzellen, besonders zu Osteoblasten und entfaltet so ossifikatorische Vorgänge."

Woher kommt es also, dass man für einen der normalen enchondralen Ossifikation erinnernden Vorgang nur beim Callus allein den Namen "Metaplasie" einführt?

Ziegler schreibt: "Ich bestreite nicht, dass bei der normalen endochondralen Ossifikation das Markgewebe die materielle Substanz zur Knochenneubildung im wesentlichen liefert, ich erkenne vollkommen an, dass die Knorpelzellen im allgemeinen bei der Ossifikation an ihrem Lebensabende stehen und daher keine aktive Rolle mehr spielen, aber ich möchte dagegen hervorheben, dass sie nicht immer alle ausgelebt haben, namentlich nicht unter

pathologischen Wachstumsverhältnissen und dass sie alsdann vollkommen befähigt sind, an dem Autbau des neuen Gewebes sich zu beteiligen." Er will nämlich beide Vorgänge je nach dem Fortbestehen oder dem Untergang der Knorpelzellen entscheiden und behauptet, dass beim Callus ein metaplastischer Vorgang sich abspiele, weil die Knorpelzellen dabei fortbeständen und sich an der Knochenbildung beteiligten.

Dann müsste man allerdings nach der Ansicht von Waldyer und Kassowitz u. A., die bei der normalen enchondralen Ossifikation das Fortbestehen der Knorpelzellen behaupten, auch die normale Ossifikation als Metaplasie bezeichnen.

Bedeutet es nicht einen Widerspruch in sich, wenn man für die Ossifikationsvorgänge beim Callus, die ganz dasselbe Verhalten wie die normale enchondrale Ossifikation aufweisen, die Bezeichnung "Metaplasie" einführt, besonders in der Gegenwart, da der Untergang der Knorpelzellen bei der normalen enchondralen Ossifikation nicht nur von Autoren, die die Metaplasie beim Callus anerkennen, sondern von allen Forschern einstimmig angenommen worden ist? Machii gibt an, dass die Knorpelzellen beim Callus, bevor sie von Gefässen aufgelöt worden sind, unter demselben Befund der hydropischen Degeneration, die Leser in seinem Artikel über enchondrale Ossifikation beschreibt, zu Grunde gehen und niemals zu Markzellen werden. In meinen Versuchen entwickelte das Knorpelgewebe die Knochensubstanz durch einen der enchondralen Ossifikation ähnlichen Vorgang, nachdem die Knorpelzellen unter hydropischer Degeneration, ähnlich wie bei der enchondralen Ossifikation, zu Grunde gegangen waren.

Die Knorpelzellen bilden beim Callus, wie Gümbel angibt, keine Richtungssäule und die Anordnung der Knochenzellen neugebildeter Knochenbälkchen ist unregelmässig wie die der Knorpelzellen. Dadurch unterscheidet sich diese Ossifikationsform wesentlich von der normalen endochondralen Ossifikation; indessen steht es andererseits auch ausser Zweifel, dass bei der normalen enchondralen Ossifikation die Gestaltung der Richtungssäule vonseiten der Knorpelzellen erforderlich zur typischen Knochenbildung ist. Das ist sehr verständlich, wenn man durch gestörte enchondrale Ossifikation bedingt Chondrodystrophia fötalis in Erwägung

zieht. Genau in derselben Weise hat die unregelmässige Anordnung der Knorpelzellen beim Callus unvermeidlich eine unregelmässige Gestaltung der Knochensubstanz zur Folge. Aus dem Gesagten geht klar hervor, dass dieses Verhalten der Knorpelzellen beim Callus für den Unterschied zwischen der Metaplasie und der normalen enchondralen Ossifikation nicht massgebend ist.

Kurz, es liegt nahe anzunehmen, dass das Knorpelgewebe beim Callus durch einen der normalen enchondralen Ossifikation ähnlichen Vorgang die Knochensubstanz bildet und auch diese Knorpelzellen in ähnlicher Weise wie bei der normalen enchondralen Ossifikation zu Grunde gehen.

Ueber indirekte Metaplasie berichtet Borst wie folgt: "In ähnlicher Weise wie Bindegewebe kann Knorpel verkalken und knochenähnlich werden; aber echter Knochen entsteht aus Knorpel nicht auf diesem direkten Wege, sondern nur durch Neubildung von Zellen und Gefässen, wodurch der verkalkte Knorpel zum Teil aufgelöst und auf den Resten verkalkter Knorpelgrundsubtanz Knochen aufgelagert wird."

Demnach wäre es berechtigt, ossifikatorische Vorgänge im Knorpelgewebe des Callus als mit der von Borst angegebenen sogenannten indirekten Metaplasie, also als mit embryonaler Umdifferenzierung und Heteromorphose identisch aufzufassen.

Es ist auch von vielen Autoren angenommen worden, dass beim Callus ebenso wie bei der normalen periostalen Ossifikation vom Periost aus die Knochenapposition erfolgt und der Chirurg Ziegler ebenso wie Fujinami haben bereits angegeben, dass das Knochenmark beim Callus anfänglich den Charakter des Lymphoidmarkes trägt, allmählich aber zum Fettmark wird. Fujinami sieht diese Veränderungen in der Beschaffenheit des Knochenmarkes als Ernährungsstörung desselben an, ich habe keinen Grund, dagegen Einwand zu erheben.

Was den inneren Callus betrifft, kam in meinen Fällen die Bildung des Knorpelgewebes dabei nicht zustande; dasselbe wurde nach der Kalkablagerung allmählich resorbiert und zum Schwund gebracht, sodass das an den Bruchenden vorhandene Knochenmark mit demselben im inneren Callus kommunizierte.

Im übrigen will ich mir die Behandlung der Frage der Leucocy-

tenbildung durch Auflösung des Knorpelgewebes, sowie der Entstehung der Riesenzellen für spätere Untersuchungen vorbehalten.

IV. Schlussfolgerungen.

1. Das Knorpelgewebe des Callus produciert die Knochensubstanz durch einen Vorgang, der sich der von Leser über die normale enchondrale Ossifikation beschriebenen Knorpelveränderung im höchsten Grade nähert; die Verknöcherung erfolgt also bei der Callusbildung auf ganz andere Weise als durch Metaplasie. Es liegt näher anzunehmen, dass das Knorpelgewebe hierbei durch den von Borst angegeben indirekten metaplastischen Vorgang ossifiziert.

2. Gewucherte Periost- und Endostzellen bilden gemeinschaftlich mit gewucherten Zellen des intermusculären Bindegewebes das Keimgewebe des Callus; dieses Keimgewebe ist eine embryonale Vorstufe der Chondroblasten oder der Osteoblasten und ist befähigt, in seinen weiteren Entwicklungsstadien in sie überzugehen.

3. Aus gewucherten Zellen in der osteogenetischen Schicht des Periostes entwickelt sich das hyaline Knorpelgewebe; auch aus dem Keimgewebe des Callus entsteht hyaliner Knorpel, der stets den Vorboten für die Ossifikation spielt und so lange fortbesteht, bis das Keimgewebe schliesslich bis auf geringste Reste verloren geht; und die Menge und der Sitz dieses hyalinen Knorpels wechseln unausgesetzt.

4. Vorübergehende Unfärbbarkeit der in den Spitzen der Fragmente gelegenen Knochenzellen ist so zu verstehen, dass sie gleichsam in einen asphyktischen Zustand geraten und man dürfte annehmen, dass diese Knochenzellen keinen direkten Anteil an der Regeneration beim Callus nehmen können.

Zum Schluss möchte ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Masao Sumita, der mich zu diesér Arbeit angeregt, geleitet und unterstützt hat, meinen herzlichesten Dank aus-

drücken. Herrn Prof. Heijirō Nakayama bin ich für die Prüfung der Präparate zu grossem Danke verpflichtet.

V. Literatur.

1. Aschoff, Pathologische Anatomie. 4. Aufl. 1919.

2. Bonome, Zur Histogenese der Knochenregeneration. Virchow's Archiv. Bd. 100 s. 293 1885.

3. Bidder, Experimentelle Beiträge und anatomische Untersuchungen zur Lehre von der Regeneration des Knochengewebes, namentlich in Beziehung auf die Resektion des Kniegelenkes. Langenbeck's Archiv. Bd 22 s. 155 1878.

4. Bidder, Osteobiologie. Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. 68 s. 157 1906.

5. Bruns, Ueber Transplantation von Knochenmark. Langenbeck's Archiv. Bd. 26 s. 661 1881.

6. Bidder, Zur Frage über die Herkunft des sog. inneren Callus. Centralblatt f. Chirurgie. Nr. 42 s. 657 1876.

7. Bergel, Callusbildung durch Fibrin. Archiv f. klinische Chirurgie. Bd. 93 s. 755 1910.

8. Buchholz, Einige Versuche über künstliche Knochenbildung. Virchow's Archiv. Bd. 26 s. 78 1863.

9. Bajardi, Ueber die Neubildung von Knochensubstanz in der Markhöhle und innerhalb der Epiphysen, und über die Regeneration des Knochenmarkes in den Röhrenknochen. Centrallatt f. Chirurgie. Bd. 28 s. 675 1883.

10. Baiardi, Sulla formazione e sulla riduzione del callo nelle fratture delle ossa lunghe. Centrelblatt f. Chirurgie. Bd. 25 s. 72 1880.

11. Dibbelt, Beiträge zur Histogenese des Skelettgewebs und ihrer Störungen. Ziegler's Beiträge. Bd. 50 s. 411 1911.

12. Dantschakoff, Ueber die Entwicklung des Knochenmarks bei den Vögeln und über dessen Veränderungen bei Blutentziehungen und Ernährungsstörungen. Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. 74 s. 855 1909.

13. Frangenheim, Studium über Schenkelhalstraktur und die Vorgänge bei ihrer Heilung. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 83 s. 401 1906.

14. Fujinami, Ueber die Gewebsveränderungen bei der Heilung von Knochenfracturen. Ziegler's Beiträge. Bd. 29 s. 432 1901.

15. Goto, Die sog. Myositis ossificans circumskripta traumatica—eine chirurgisch experimentelle Studie. Mitteilungen aus der medizinischen Fakulität der kaiserlichen Universität Kyushu Fukuoka Japan. Bd. 1 s. 1 1914.

16. Gümbel, Beitrag zur Histologie des Callus. Virchow's Archiv. Bd. 183 s. 470 1906.

17. Hayashi, Vergleichende Untersuchungen über den Callus und das normale Knochenwachstum, sowie Vitalfärbung. Chu-gaiiji-shimpo. Nr. 867-868, 870-871 1916.

18. Hein, Ueber die Regeneration gebrochener und resecirter Knochen. Virchow's Archiv. Bd. 15 s. 1 1858.

19. Hofstätter, Direkte Stumpfbelastung und Callusbildung. Langenbeck's Archiv. Bd. 110 s. 849 1918.

20. Horisawa, Ueber fettige Degeneration der Knochenzellen. Siebter Bericht aus der japanischen pathologischen Gesellschaft. s. 69 1917.

21. Hayashi und Matsuoka, Ueber intra partum entstandene Unterschenkelfractur. Arch f. klin. Chirurgie. Bd. 98 s. 417 1912.

22. Hofmokl, Ueber Callusbildung. Centralblatt f. Chirurgie. Bd. 20 s. 415 1875.

23. Hanau, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss gewisser Bedingungen auf die Callusbildung. Centralblatt f. allg. Pathologie. Bd. 7 s. 867 1896.

24. Kolliker, Gewebslehre. Aufl.-6 Bd. 1 1889.

25. Kapsammer, Zur Frage der knorpeligen Callusbildungen Virchow's Archiv. Bd. 152 s. 157 1898.

26. Krafft, Zur Histogenese des periostalen Callus. Ziegler's Beiträge. Bd. I. s. 85 1886.

27. Korff, Ueber die Histogenese und Struktur der Knorpelgrundsubstanz. Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. 84 s. 263 1914.

28. König, Studien über Fracturheilung. Deutsche med. Wochenschritt. s. 1885 1910.

29 König, Ueber traumatische Osteome, fracturlose Callusgeschwülste. Verhandlung d. deutsche Gesellschaft f. Chirurgie. s. 329 1880.

30. Kaufman, Lehrbuch d. speciellen patholog. Anatomie. 1911.

31. Kassowitz, Knochenbildung und Knochenresorption. Centralblatt f. Chirurgie. Bd. 25 s. 329 1880.

32. Leser, Ueber histologische Vorgänge an der Ossifikationsgrenze mit besonderer Berücksichtigung des Verhaltens der Knorpelzellen. Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. 32 s. 214 1888.

33. Machii, Ueber Frakturheilung. Verhandlung d. 5 japan. med. patholog. Gesellschaft. s. 129 1916.

34. Matsuoka, Ueber die Bedeutung der Knorpelbildung nach Fraktur. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 70 s. 13 1903.

35. Maas, Ueber das Wachstum und die Regeneration der Röhrenknochen mit besonderer Berücksichtigung der Callusbildung. Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. 20 s. 708 1877.

36. Mayer u. Wehner, Neue Versuche zur Frage der Bedeutung der einzelnen Kompakten des Knochengewebes bei der Regeneration und Transplantation von Knochen. Archiv f, klin. Chirurgie. Bd. 103 s. 732 1914.

37. Matsuoka, Die Regeneration des Knorpelgewebes. Virchow's Archiv. Bd. 175 s. 32 1904.

38. Matsuoka, Ueber die Bedeutung der Knorpelbildung nach Fractur. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 70 s. 13 1903.

39. Martin, Ueber experimentelle Pseudarthrosenbildung und die Bedeutung von Periost und Mark. Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. 114 s. 665 1920.

40. Nakayama, Ueber das Gewebe der Exerzierknochen und deren Pathogenese. Der 2 Kongress der japan. chirurg. Gesellschaft. 1900.

41. Nakahara u. Dilger, Subcutane und intramuskuläre Knochenneubildungen durch Injection bezw. Implantation von Feriostemulsion. Bruns Beiträge. Bd. 63 s. 235 1909.

42. Peterow, Beiträge zur freien Knochenüberpflanzung. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 11 s. 490 1912.

43. Pochhammer, Ueber die Entstehung parostaler Callusbildungen und die künstliche Calluserzeugung an Tieren und beim Menschen. Langenbeck's Archiv. Bd. 94 s. 352 1911.

44. Preiser, Eine typische periostale Callusbildung am Condylus internus femoris nach Kniedistorsion. Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. 90 s. 249 1909.

45. Schmidt, Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Knochen. Ergebniss d. allg. Pathologie und patholog. Anatomie des Menschen und Tiere IV Jahrgang 1897. V Jahrgang 1898.

46. Sumita, Zur Frage der Eisenreaktion kalkhaltiger Gewebe, insbesondere des Knochens. Virchow's Archiv. Bd. 200 s. 220 1910.

47. Sumita, Zur Lehre von den sog. Freundschen primären Thoraxanomalien. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 113 s. 49 1911.

48. Sumita, Beiträge zur Lehre von der Chondrcystrophia foetalis und Osteogenesis imperfecta, mit Berücksichtigung der anatomischen u. klinischen Differentialdiagnose. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 107 s. 1 1910.

49. Stieda, Studien über die Entwickelung der Knochen und des Knochengewebes. Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. II s. 235 1875.

50. Stöhr, Lehrbuch der Histologie. Aufl. 13 1909.

51. Schaffer, Die Verknöcherung des Unterkiefers und die Metaplasiefrage. Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. 32 s. 226 1888.

52. Schaffer, Vorlesungen über Histologie und Histogenese. 1920.

53. Schlotheim, Ueber Callusbildung auf Grund systematischer Röntgenaufnahmen bei heilenden Knochenbrüchen. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 108 s. 353 1911.

54. Schmorl, Untersuchungsmethoden. Aufl. 5 1909.

55. Sudeck, Periostabriss als Ursache parostaler Bildung von Callus luxurians. Gegen die Theorie der Myositis ossificans traumatica. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 150 s. 105 1919.

56. Sudeck, Myositis ossificans oder parostaler Callus? Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 108 s. 353 1911.

57. Todyo, Experimentelle Beiträge zur freien Knochentransplantation, mit besonderer Berücksichtigung des Verhaltens der Epiphysenlinie. Verhandlung d 15. japan. Chirurgenkongress. II. 4-6. 1914.

58. Todyo, The growth of free bone transplants, An experimental study. Surgery, gynecology and obstetrics. p. 701-713 1917.

59. Trinci, Experimenteller Beitrag zum Studium der Periostüberpflanzungen. Zeitschrift f. Orthopädie. Bd. 30 s. 69 1912.

60. Tsunoda, Experimentelle Studien zur Frage der Knochenbildung aus verlagerten Periostosteoblasten. Virchow's Archiv. Bd. 200 s. 93 1910.

61. Virchow, Das normale Knochenwachstum und die rachitische Störung derselben. Virchow's Archiv. Bd. 5 s. 409 1853.

62. Vogel, Ueber Frakturheilung mit besonderer Berücksichtigung der Bedeutung des Blutergusses für die Callusbildung. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 91 s. 143 1908.

63. Vogel, Frage der osteoplastischen Tähigkeit des Periosts. Centralblatt f. Chirurgie. Bd. 61 s. 794 1916.

64. Wolff, Beiträge zur Lehre von der Heilung der Fracturen. Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. 14 s. 271 1872.

65. Waldeyer, Ueber den Ossificationsprocess. Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. 1 s. 355 1865.

66. E. Ziegler, Ueber Proliferation, Metaplasie und Resorption des Knochengewebes. Virchow's Archiv. Bd. 73 s. 355 1878.

67. E. Ziegler, Lehrbuch d. allg. Pathologie. I. II. 1905.

68. E. Ziegler, Ueber die subchondralen Veränderungen der Knochen bei Arthritis deformans und über Knochencyste. Virchow's Archiv. Bd. 70 s. 502 1877.

69. Ziegler, (specialarzt für Chirurgie) Ueber das mikrosk. Verhalten subcutaner Brüche langer Röhrenknochen. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. 60 s. 201 1901.

70. Fujiki, Ueber Heilungsvorgänge der Fraktur im Tierversuch, nebst einem Beitrage über die Metaplasie. Der 22 Kongress der japan. chirurg. Gesellschaft. (Referat). 1921.

Erklärung der Abbildungen.

K. Knochen (Fragment). Kn. Knorpel. Gr. Granulationsgewebe. O. Ossifikation im Knorpel. N. Neugebildete Knochengewebe. P. Periost.

Tafel III.

Fig. 1. Callus nach 3 Wochen. (1:50).
Das neugebildete Knochengewebe erreicht einen bedeutenden Umfang. Knorpel- und Granulationsgewebe nur in geringen Mengen erhalten.

Fig. 2. Callus nach einer Woche. (1:28).
Knorpelbildung an der der osteogenetischen Schicht des Periostes entsprechenden Stelle. Granulationsgewebe üppig zwischen den Fragmente geblieben.

Fig. 3. Callus nach 2 Wochen. (1:28).
Ossifikationsprozess im Knorpel mässig fortgeschritten.

Fig. 4. Callus nach 4 Wochen. (1:37).
Ganz kleine Menge von Knorpel- und Granulationsgewebe sichtbar. Neugebildete Knochengewebe im Callus in grosser Menge und knöcherne Verwachsung mit den Fragmenten. Fettzellen im Knochenmark des Callus vermehrt.

Fig. 5. Callus nach 6 Wochen. (1:29).

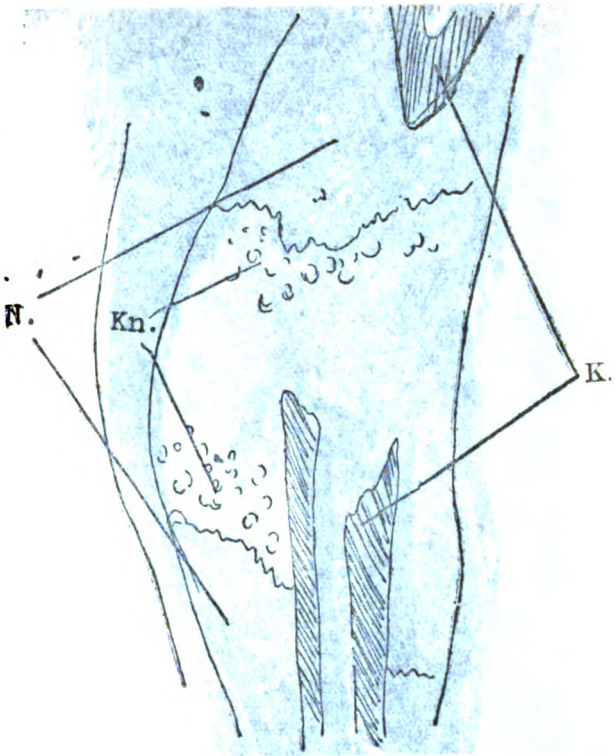
Fig. 6. Callus nach 8 Wochen, (1:29)
Fast keine Granulationsgewebe und Knorpel, daher Callus fast vollständig in einen Knochen verändert und knöcherne Verwachsung mit den Fragmenten. Knochenmark hier Fettmark.

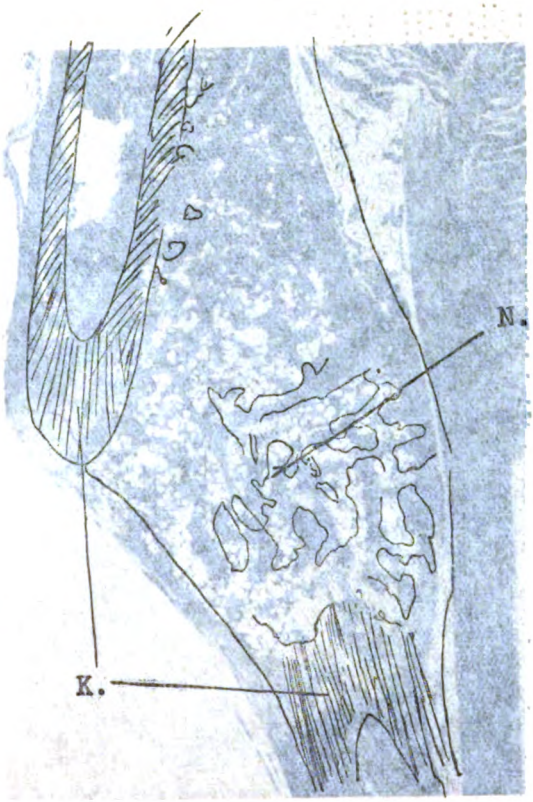
Tafel IV.

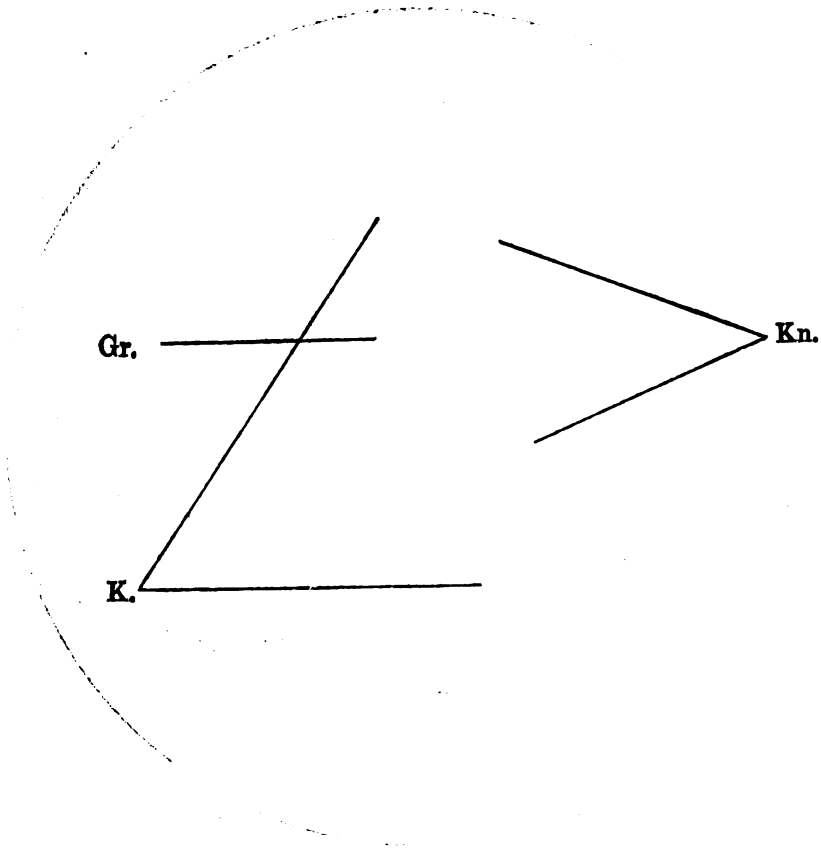
Callus nach einer Woche. (Leitz Obj. 3, Okul. 1.)

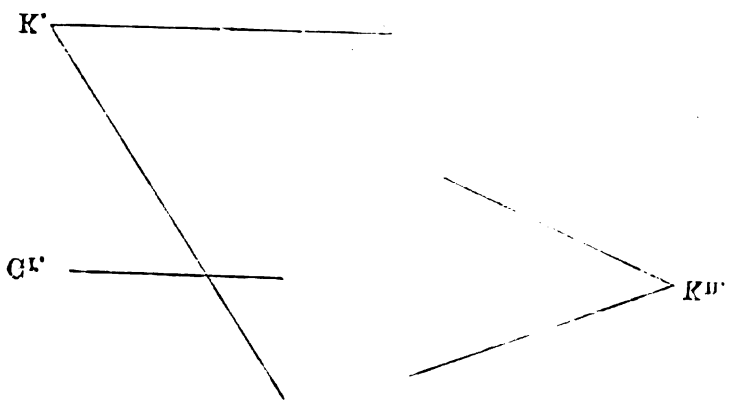
Tafel V.

Callus nach 3 Wochen. (Leitz Obj. 7, Okul. 3.)
Hydropische Degeneration der Knorpelzellen gut erkennbar. Periostzellen noch äusserst gewuchert.

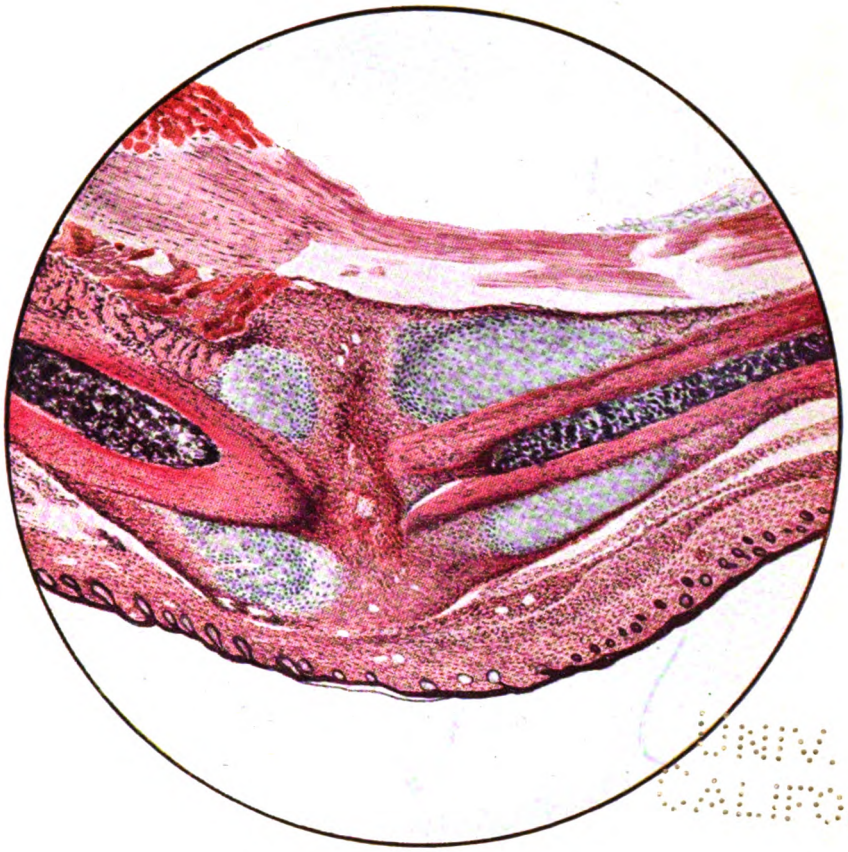

N.
Kn.
K.


N.
K.


Gr.
Kn.
K.

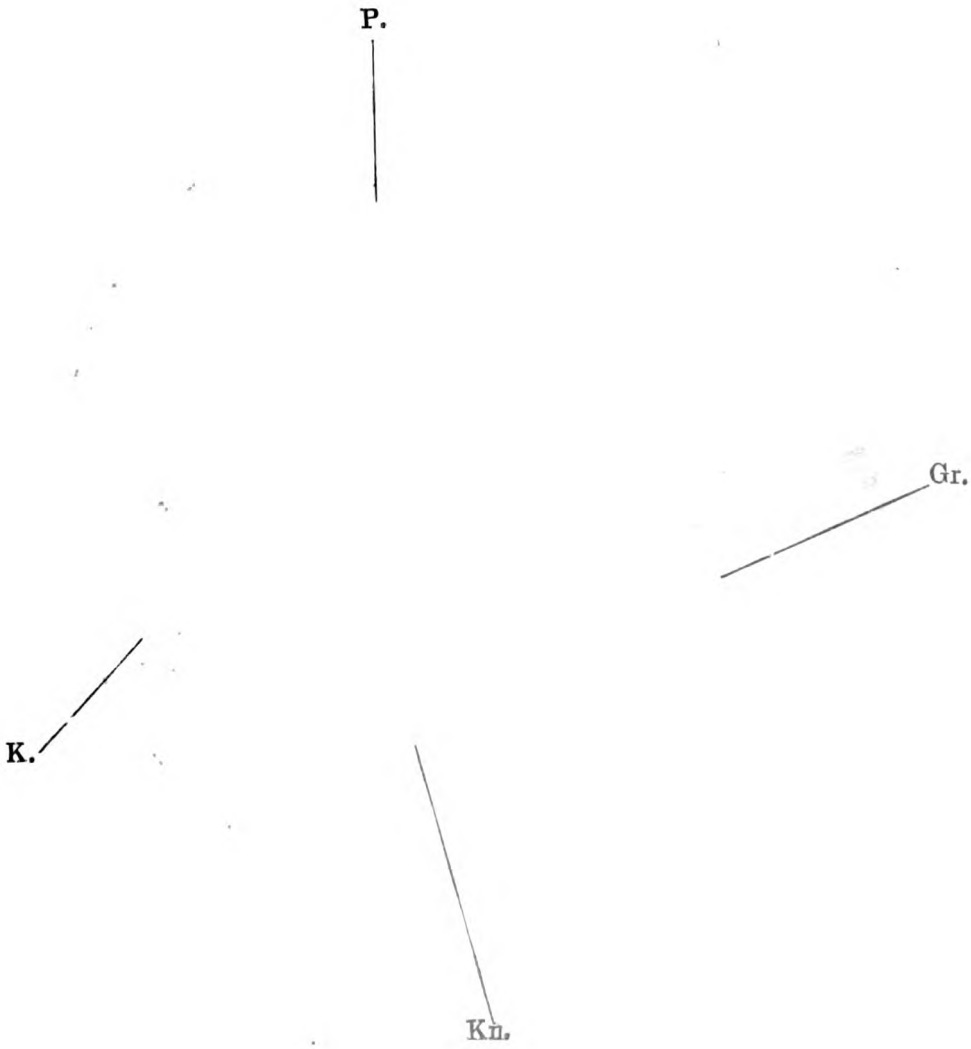

K'
C'
K''

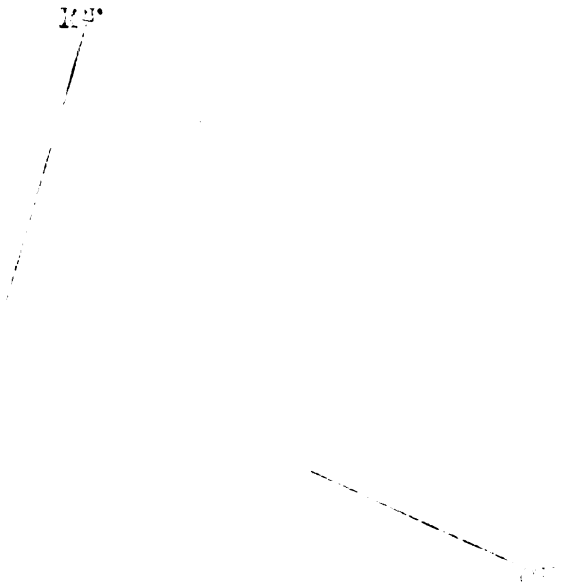
Tafel IV.



UNIV. OF CALIFORNIA

UNIV. OF
CALIFORNIA


P.
Gr.
K.
Kn.



Tafel V.

UNIV. OF CALIFORNIA

Aus der Orthopäd.-chirurg. Klinik der Kaiserl.
Kyushu-Universität zu *Fukuoka, Japan.*
(Direktor: Prof. Dr. Masao Sumita.)

Ueber das Gitterfasergerüst der Geschwülste, insbesondere der Karzinome und Sarkome.

von

Hiroshi Fujiki,

früherem Assistenten der Klinik.

(Hierzu Tafel VI—VII)

(*Eingegangen am 23. Dez. 1921*)

Nachdem Bielschowsky als erster die Darstellung der Neurofibrillen mittels der Silberimprägnation mit gutem Erfolg erreichte und Maresch darauf an fibrillären Bindegeweben in der unversehrten und kranken Leber Versuche nach der Bielschowsky'schen Methode angestellt hatte, berichteten viele Autoren nacheinander über das Verhalten der Gitterfasern in verschiedenen Organen, wie z. B. der Leber (Schmidt, Kon, Herxheimer, Russakopf), den weiblichen Genitalien (Hörmann) den Lymphdrüsen (Rössle und Yoshida, Russakopf), der Lunge, der Niere und dem Pankreas (Russakopf), dem Herzen (Neuber), der Aortenintima (Dantona), der Milz (Oppel, Matsui) u. s. w.

Ueber die Gitterfassern in Geschwülsten veröffentlichtete H. Kuru, nachdem er im Institut von Prof. Dr. Kaufmann in Göttingen an Sarkomen und Karzinomen unter Anwendung der Silberimprägnation Versuche ausgeführt hatte, auf dem deutschen pathologischen Kongress (1909) seine Untersuchungsergebnisse als eine differentialdiagnostische Methode für die beiden Geschwülste, wobei er folgende Schlussfolgerung zog: "Die Gitterfasern sind in Sarkomen stets nachzuweisen, während sie in Karzinomen aber nie im Geschwulstparenchym selbst vorkommen."

Nito berichtete (1910) über einige Fälle von Leberkarzinom und auch Carl (1910) will in einem Fall vom Sarkokarzinom in differentialdiagnostischer Hinsicht einen guten Erfolg erzielt haben.

Trotzdem nun aber seit Maresch vielfach Mitteilungen über einen oder mehrere Fälle von Geschwülsten in verschiedenen Organen gemacht worden sind, so fehlt es doch bis heute noch an einer allgemeingültigen Ansicht bezüglich des Vorhandenseins der Gitterfasern. Es dürfte daher von gewisser Bedeutung sein, an Gitterfasern in verschiedenen Geschwülsten ausführliche Untersuchungen anzustellen, um damit endgültig die Frage zu erledigen, ob die Gitterfasern sich wirklich für die Differentialdiagnose der Geschwülste verwerten lassen, wie das H. Kuru aus seinen Untersuchungen schloss. Diese Frage zu beantworten wurde mir von Herrn Prof. Sumita, unter dessen persönlicher Leitung und Kontrolle ich meine Untersuchungen durchführte, aufgetragen.

Als Versuchsmaterial stand mir eine Reihe der in unserem Institut konservierten Präparate, sowie solche aus dem pathologischen Institut der hiesigen Universität, die ich dem gütigen Entgegenkommen des Herrn Prof. Dr. Nakayama verdanke, zur Verfügung. An diesem reichlichen Material habe ich die Gitterfasern in Karzinomen, Sarkomen und anderen Geschwülsten studiert und zugleich die Gitterfasern auf die Verwertbarkeit für die Diagnose der Geschwülste erforscht, unter Anwendung von Hämatoxylin-Eosin, der Van Gieson-, Mallory'schen Färbung, sowie der Kollagenfärbung.

Ich habe von allen Präparaten, die in Alkohol, der Müller'schen Lösung, Formalin und der Kaiserlingslösung aufbewahrt waren, Paraffinschnitte angefertigt, dieselben tingiert und dann mikroskopisch untersucht.

Die Silberimprägnation wurde nach Bielschowsky-Maresch in der in Schmorl's "Untersuchungsmethoden" (Aufl. V. 1909) angegebenen Weise durchgeführt. Nachstehend gebe ich in Kürze den Gang des Verfahrens wieder:

1. Möglichst dünne Schnitte (5 Mikron) nach Entfernung des Paraffins werden auf 48 Stunden in 2% ige Höllensteinlösung eingelegt.

2. Abspülen in destilliertem Wasser.

3. Halbstündiges Eintauchen in ammoniakalische Silberlösung. Diese wird jedesmal frisch in der Weise zubereitet, dass zu 5ccm 10 prcz. Silberlösung unter Schütteln 5 Tropfen einer möglichst reinen 4 %igen Natronlauge zugefügt werden; der dabei entstehende Niederschlag wird durch tropfenweisen Zusatz von Ammoniak unter

stetem Schütteln vorsichtig aufgelöst und durch Hinzusetzen von Aq. dest. auf 20 ccm verdünnt.

Man hüte sich, mehr Ammoniak zuzusetzen, als zur Lösung des Niederschlages unbedingt nötig ist. Vielmehr lasse man lieber einige Körnchen des Niederschlags ungelöst und filtriere.

4. Abspülen in destilliertem Wasser.
5. Reduktion in 5 %iger Formalinlösung auf eine halbe Stunde.
6. Kurzes Abwaschen mit Brunnenwasser.
7. Uebertragen in eine Goldchloridlösung (1 : 100) auf eine Stunde.
8. Nach Abspülen mit Brunnenwasser bringt man die Schnitte in eine 5 %ige Lösung von Fixirnatron auf 2 Minuten.
9. Gründliches Auswaschen (6-12 Std.).
16. Entwässern in Alkohol, Xylol, Balsam.

Auf den in obiger Weise behandelten silberimprägnierten Schnittpräparaten färben sich die Gitterfasern schwarz, diese färben sich aber mit Hämotoxylin-Eosin, nach Van Gieson und Mallory entweder gar nicht oder nach den beiden letzten Färbungen nur schwach. Wenn sie mit Hämatoxylin-Eosin behandelt werden, so färben sie sich, nur durch Eosin bedingt, schwach rot; so gefärbte Gitterfasern erscheinen glänzend und stark refraktiv. Das Bindesubstanzgewebe tritt in der Silberimprägnation meist braun hervor.

In folgendem werde ich nunmehr über die Befunde aller von mir untersuchten Geschwülste, besonders aber über die Korelationen der Gittergerüstsubstanz zu denselben berichten, alsdann auch meine Ergebnisse mit dem in der mir bekannt gewordenen Literatur Mitgeteilten vergleichen und endlich meine Anschauungen über die Möglichkeit einer Verwertung der Gitterfasern für die Diagnose der Geschwülste, sowie über das Wesen der Gitterfasern darlegen.

Versuchsmateriale und ihre Befunde.

Sarkome.

Rundzellensarkom.

Falls man auf dem mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparate die Sarkomzellen in grösserer Zahl, dagegen die Bindegewebe spärlich wahrnimmt, vermag man mittels der Van Gieson'schen oder der Mallory'schen Färbung die Verhältnisse des Bindegewebes zu verdeutlichen. Es treten aber auf dem silberimprägnierten Präparat feinste schwarze Fasern in erheblicher Menge hervor, die meist zusammen mit dem Bindegewebe in derselben Richtung verlaufen oder baumförmige Verzweigung desselben aufweisen oder ganz frei liegen. Diese treten manchmal mit den um die Gefässe gelegenen Fasern oder miteinander in Verbindung, um sich zu einem Netzwerk von

wechselnder Grösse zu vereinigen; in diesen Fasermaschen sind die Sarkomzellen vereinzelt oder in mehrere Gruppen gelagert und füllen die Spalträume aus. (Fig. 6, Tafel VI)

2 Fall. Es handelte sich hierbei um eine Geschwulst die sich bei einem 26 jährigen Manne aus dem Mittelteil des Oberschenkelbeines entwickelte, ihre Schnittfläche 23 x 20 cm. An dem mittleren Diaphyrenteil des Oberschenkels war gar keine Knochensubstanz zu erkennen, es liessen sich nur an dem oberen und unteren Randteil der Geschwulst fortsatzartige Knochenreste wahrnehmen; diese Geschwulst war von einer grauweissen Farbe und etwas weicher Konsistenz.

An diesem Tumorgewebe erkennt man das Stroma in minimalen Mengen, das nach Van Gieson, Mallory schwach gefärbt wird; die Silberimprägnation zeigt ausserdem, dass feinste schwarze Fasern, die sich in erheblicher Menge baumförmig verästeln, mit den die Gefässe umgebenden Fasern in Verbindung treten oder sich untereinander vereinigen, gelegentlich auch vereinzelt liegen bezw. zur Maschenbildung zusammentreten. An diese Maschen sind die Sarkomzellen gelagert. Selbst an einer teilweise nekrotisierten Stelle konnte man die Gitterfasern relativ deutlich konstatieren.

Spindelzellensarkom.

3. Fall. In einem Falle, in dem man mit Hämatoxylin-Eosin und nach Van Gieson, Mallory zwischen den Sarkomzellen Fasern in zahlreicher Menge erkennen konnte, waren auf dem silberimprägnierten Präparat die braunen Fasern zahlreich, die schwarzen nur in mässiger Zahl vorhanden. Die letzteren laufen zu den erstern parallel, oder aber sie stellen periphere Verzweigungen derselben dar oder sie liegen in unregelmässiger Anordnung, unter Bildung vieler Fasernetze von verschiedener Grösse, liegen aber auch vereinzelt da. Die Zellkerne liegen zerstreut in den Interfibrillarräumen.

4. Fall. Es sei hier der Fall eines an der Gelenkkapsel des linken Fusses einer 41 jährigen Frau entstandenen Spindelzellensarkoms angeführt, dessen Bindegewebe auf dem silberimprägnierten Präparat braun erscheinend, auch nach Van Gieson, Mallory leicht erkennbar war. Es fanden sich aber in der Silberimprägnation ausserdem noch feinste schwarze Fasern in beträchtlicher Menge, umgaben die Gefässe radiär oder liefen in derselben Richtung mit den Bindegewebsfasern oder waren unregelmässig angeordnet, bildeten feine Netzwerke von verschiedener Grösse z. T. lagen sie aber auch vereinzelt. An dem Hämatoxylin-Eosinpräparat untersucht, scheint die diesen Fasern entsprechende Partie, in etwas stärkerem Grade refraktiv zu wirken. Sarkomzellen waren an den Maschen in wechselnden Mengen enthalten. (Fig. 2, Tafel VI.)

5. Fall. Es handelte sich hierbei um ein Spindelzellensarkom, das dem gänzlich geschwundenen und in ein geschwulstartiges Gewebe umgewandelten unteren Teil des Lendenwirbels und des Kreuzbeins eines 25 jährigen Mannes entstammte. Die Schnittfläche nahm eine grauweisse Farbe an und war von weicher Konsistenz. In diesem Fall konnt man mit Hämatoxylin-Eosin oder nach Van Gieson, Mallory nicht einmal feinste Fasern feststellen. Erst nach der Silberimprägnation traten schwarze Fasern einzeln oder in Gruppen auf und zwar handelte es sich um die kleineren und kürzeren Fasern. Die Intercellularräume waren mit porösen Zellen angefüllt und es hatte den Anschein, als ob keine Fasern darin vorhanden wären. (Fig. 1, Tafel VI)

Bei Untersuchungen an dem Gewebe der sarkomatösen Metastasen in den Lymphdrüsen, fand ich, dass an den dicht aneinander gedrängten Zellen keine Fasern zu erkennen sind. An anderen Stellen aber waren noch allerfeinste Fasern spärlich

vorhanden, und die Mehrzahl dieser Fasern lag, entsprechend der Stelle der Endothelzellen an den Gefässen, einzeln oder zu Wenigen angesammelt.

Riesenzellensarkom.

6. Fall. Auf dem Boden der zwischen den Riesenzellen befindlichen Spindelzellen konnten alle Fasern, die an dem Hämatoxylin-Eosinpräparat als solche wahrnehmbar waren, auch nach Van Gieson, Mallory deutlich tingiert werden und an dem silberimprägnierten Präparat erkannte man, dass feinste schwarze Fasern gleichsam wie verworrene Seidenfäden, ein Netzwerk bildeteten oder mit den um die Gefässe gelegenen bezw. mit den braun gefärbten Fasern in Verbindung standen. In den Fasermaschen waren die Riesenzellen stellenweise enthalten.

7. Fall. Es wurde bei einem 34 jährigen Manne ein aus dem unteren Teile der linken Tibia hervorgegangenes Sarkom exstirpiert, dessen Schnittfläche 7×5 cm betrug und welches von einer weichen Konsistenz war. Das in Mitleidenschaft gezogene Knochenmark war völlig in ein graulichweisses Gewebe umgewandelt. Die Knochenrinde umhüllte vollkommen die Geschwulst und sonderte sie so von den benachbarten Weichteilen ab.

Auf Grund mikroskopischer Untersuchung habe ich bei diesem Patienten die Diagnose auf Myxosarkom mit Riesenzellen gestellt. An dem Präparat dieses Geschwulstschnittes konnte man weder mit Hämatoxylin-Eosin, noch nach Van Gieson, Mallory eine faserartige Substanz nachweisen. An dem silberimprägnierten Präparat desjenigen Partikelchens aber, in dessen Intercellularräumen eine schleimige Substanz enthalten war, fand sich eine Ablagerung feinerer schwarzer Körnchen, zwischen denen sich die schwarzen, faserähnlichen Fäden fanden. Es waren ausserdem auch die verzweigten, die geschwänzten, sowie die sternförmigen Zellen vorhanden, deren Fortsätze sich mit einem oder beiden Randteilen in die feinsten schwarzen Fasern auflösten. In der Umgebung der Gefässe fand sich auch eine Stelle, an der die Endothelzellen sich aneinander knüpften und gerade wie schwarze ring- und kurvenförmige Fasern aussahen. (Fig. 5, Tafel VI).

Myxosarkom.

8. Fall. Auf dem mit Hämatoxylin-Eosin oder nach Van Gieson, Mallory gefärbten Präparat waren die Fasern deutlich erkennbar. Auf dem silberimprägnierten Präparat fanden sich in ansehnlichen Mengen braune Fasern unregelmässig zerstreut; — feinste schwarze Fasern lagen entweder ringsum die Gefässe herum oder in relativ mässiger Zahl zwischen den braunen. In der Umgebung der Gefässe kamen die schwarzen Fasern in ringförmiger Schichtung verhältnismässig zahlreich vor.

Fibrosarkom.

9. Fall. Es handelt sich hier um ein aus dem linken Ellbein eines 26 jährigen Mannes entstandenes Sarkom, welches fibrösen Charakter zeigte und dessen Längenschnittfläche 10×3 cm betrug und das von harter Konsistenz war. Die Knochenrinde des betreffenden Ellbeines nahm eine sägezahnförmige Gestalt an, kommunizierte mit der Geschwulst und grenzte unter Verlust der totalen Knochenmarkhöhle an die anderseitige normale Rinde an. Auf dem nach Van Gieson, Mallory behandelten

Präparat kamen zahlreiche Fasern zur Beobachtung, es traten aber auf dem silberimprägnierten Präparat braune Fasern in reichlicher Zahl hervor, und feinste schwarze Fasern zogen zwischen denselben hindurch; die Zellkerne fanden sich innerhalb der Fasern oder an den Fasermaschen angeordnet.

Osteofibrosarkom.

10. Fall. Dieser Tumor war aus dem obere Endteil des Oberarms eines 36 jährigen Mannes hervorgegangen. Die obere Hälfte des Oberarmbeines war an der Schnittfläche mit dem Tumorgewebe umkleidet und am oberen Drittel liess sich kein Knochengewebe mehr erkennen. Der Tumor, in den die Bindegewebe massenhaft hineinwuchsen war von einer grauweissen Farbe und einer etwas harten Konsistenz. Die Schnittfläche betrug 15 x 10 cm. An dem Hämatoxylin-Eosinpräparat sah man stellenweise die violetgefärbte Knochensubstanzildung und die Ablagerung der Kalkkörnchen; die Fasern färbten sich entweder mit Hämatoxylin-Eosin oder nach Van Gieson, Mallory prächtig. Auf dem silberimprägnierten Präparat fanden sich braune Fasern in reichlichen Zahlen, die schwarzen Fibrillen zogen sich teils mit ihnen gemeinsam hin, teils stellen sie deren periphere Verzweigungen dar, teils aber gingen sie in die um die neugebildete Knochensubstanz gelegenen Fasern über. Die neugebildeten Knochengewebe färbten sich intensiv braun.

An dem Hämatoxylin-Eosinpräparat des metastatischen sarkomatösen Gewebes in den Axillardrüsen bei diesem Patienten war das Stromo in minimalen Menge erkennbar, aber an dem nach Van Gieson; Mallory behandelten Präparat sah man ausserdem noch einige wenige Fasern zwischen den Zellgruppen liegen, besonders aber an einem myxosarkomatösen Gewebe fanden sich zwischen zahlreichen schwarzen Fibrillen die mit Fortsätzen versehenen oder die sternförmigen Zellen, deren Protoplasmafortsätze mit einem oder beiden Randteilen sich an die schwarzen Fibrillen anschlossen. (Fig. 3, Tafel VI)

Polymorphzellensarkom mit Knochenbalken.

11. Fall. Bei einem 17 jährigen Mädchen wurde die obere Hälfte des linken Oberschenkelbeines wegen Geschwulstbildung gänzlich zerstört. Die Schnittfläche der Geschwülst betrug 20 x 15 cm, und war in ein umfangreiches Geschwulstgewebe, welches bereits von dem vordern bis zum hinteren Rand bis in das Subcutangewebe hineingenrungen war, umgewandelt. Die Geschwulst erwies sich als von weicher Konsistenz, ihre Schnittfläche hatte eine grauweisse Farbe und stellenweise dunkelschwarze Pünktchen. Auf dem mit Hämatoxylin-Eosin oder nach Van Gieson, Mallory behandelten Präparate liessen sich hie und da die Gitterfasern in geringer Zahl erkennen, aber auf dem silberimprägnierten Präparate kamen daneben auch schwarze Fibrillen in grösseren Zahlen zum Vorschein, kommunizierten mit den braunen Fasern oder ihrerseits miteinander und bildeten so ein feines Netzwerk oder endlich lagen vereinzelt; in dem Netzwerke waren die Sarkomzellen in wechselnden Mengen eingelagert.

Alveoläres Sarkom.

12. Fall. Es handelte sich hierbei um einen Tumor, der sich aus der rechten Tibia bei einem 4 jährigen Kinde entwickelte. Das graulichweisse Tumorgewebe,

dessen Schnittfläche 4,5 x 10 cm betrug, war infolge des Hineindringens des Bindegewebes in zahlreiche Läppchen geteilt. Die der Geschwulst anliegende Knochenrinde war ebenfalls zerstört und die Knochenmarkhöhle kommunizierte mit dem Tumorgewebe, sodass daran kein normales Knochengewebe mehr zu finden war. Die anderseitige Knochenrinde war ausserordentlich verdickt und die Geschwulst zeigte harte Konsistenz. An dem Hämatoxylin-Eosinpräparat untersucht, war das Tumorgewebe von einem relativ kompakten Bindegewebsstroma in zahlreiche Läppchen geteilt und zeigte einen alveolären Bau. Das Bindegewebe war deutlich erkennbar sowohl mit Hämatoxylin-Eosin wie auch nach Van Gieson, Mallory, es liessen sich jedoch feinste, in den Läppchen befindliche Fasern mittels des Mallory'schen Verfahrens nur spärlich wahrnehmen. In der Silberimprägnation sieht man aber auch in genannten Läppchen ausserdem noch schwarze Fibrillen in relativ reichlichen Mengen liegen. Diese verbanden sich teils mit den braunen, teils mit den die Gefässe umgebenden Fasern, teils auch miteinander oder aber sie lagen ganz zerstreut und die Menge der oben erwähnten Fasern stand in umgekehrter Proportion zum Umfang der Läppchen; die Geschwulstrundzellen füllten die Interfibrillarräume aus.

13. Fall. Hierbei handelte es sich um ein aus dem linken Darmbein eines 17 jährigen Mannes hervorgegangenes Alveolärsarkom, dessen Schnittfläche 16 x 9 cm betrug. Das betreffende Darmbein zeigte an seiner zentralen Stelle eine dünnsäulenförmige Gestalt, war rings herum von einem grauweissen Geschwulstgewebe umhüllt und liess das Bindegewebe von der Oberfläche der übriggebliebenen Knochensubstanz her in radiärer Richtung in sich hereindringen; die Konsistenz war derb. Die Untersuchung mit Hämatoxylin-Eosin oder nach Van Gieson, Mallory ergab im Vergleich zu dem vorhergehenden Fall keine Besonderheit; es liess sich nämlich an dem Präparat das Bindegewebe deutlich nachweisen, in den Läppchen war die Zahl der Fasern äusserst gering. Auf dem silberimprägnierten Präparat traten auch in den Läppchen feinste schwarze Fasern in grösserer Zahl hervor und zwar so, dass sie in grösseren Läppchen spärlich vorkamen, in den kleineren aber zur Maschenbildung zusammentraten; die Sarkomzellen waren in den Interfibrillarräumen enthalten. Selbst an einem nekrotisierten Gewebe sieht man, an dem silberimprägnierten Präparat untersucht, schwarze Fasern auftreten.

Chondrosarcom.

14. Fall. Es wurde bei einem 20 jährigen Mädchen ein aus dem Kniegelenk entstandener Tumor amputiert, dessen Umfang an der Sagittalschnittfläche 16 x 13,5 cm betrug. Im unteren Drittel des Oberschenkelbeines, sowie im oberen Endteile der Tibia, war im allgemeinen die Knochenrinde verdünnt geworden. Die Gelenkkapsel und die Knochenrinde waren an verschiedenen Stellen zerstört und die Geschwulst und die Knochenmarkhöhle standen in gegenseitiger Verbindung, so dass das Knochenmark eine grauweisse Farbe annahm. Die Geschwulst umschloss direkt die Umgegend des betreffenden Knochens, erfüllte somit die Gelenkhöhle und erstreckte sich bis in das Subcutangewebe hinein; die Kniescheibe zeigte auch denselben Befund wie das Oberschenkelbein. Mit Hämatoxylin-Eosin und ebenso auch nach Van Gieson, Mallory erkannte man in der Umgebung der Gefässe ein schwaches Bindegewebe und nach Mallory ausserdem noch in den chondroidalen Teilen mehrere feinste Fasern; aber mittels der Silberimprägnation konstatierte man feinste schwarze Faser in reichlicher Menge, dieselben schienen sich fast vereinzelt zwischen den Zellen hindurchzuziehen, traten aber auch im freien Zustand auf oder verknüpften sich miteinander.

Auch an dem metastatischen sarkomatösen Gewebe in den Lymphdrüsen, woraus man durch gewöhnliche Färbungsmethoden keine Fasern herausfinden konnte, fand man mittels der Silberimprägnation dennoch schwarze Fasern in relativ reichlicher Menge zwischen den Zellen und ferner auch kreisförmig angeordnet in der Umgebung der Gefässe.

Melanosarkom der Leber. (Metastase)

15. Fall. Das Stroma liess sich, bedingt durch die Gegenwart von Melanin, kaum erkennen, nur mit einziger Ausnahme war es mittels der Mallory'schen Färbung relativ deutlich erkennbar, während alle übrigen Mittel versagten. An dem silberimprägnierten Präparat desjenigen Bezirks, in dem die Ablagerung von Melanin geringfügig war, sah man auch Netze schwarzer Fibrillen, die Sarkomzellen umschlossen. Die solche feinsten Fasern enthaltende Partie schien im Vergleich mit demselben Präparat, mehr oder minder stark refraktiv zu wirken.

Aus dem oben Gesagten geht klar hervor, dass unter den Sarkomen je nach den Formen verschiedene Stufen bezüglich des Gitterfaserverhaltens vorliegen. Im 5. Fall waren die Gitterfasern kaum zu erkennen, im Myxosarkom mit Riesenzellen (7. Fall) (Fig. 5, Tafel VI.) fanden sich die Gitterfasern in äusserst geringerer Menge, im Rundzellensarkom (I. Fall (Fig. 6, Tafel VI) und 2. Fall) und im polymorphzelligen Sarkom (11. Fall) sowie im Melanosarkom (15. Fall) traten sie in reichlicher Zahl auf und bildeten ein Netzwerk und endlich stehen das Chondrosarkom (12. Fall), ebensowie auch das Alveolärsarkom (13. Fall) in der Mitte zwischen den beiden letzteren.

Besondere Erwähnung verdient noch, dass 3 Fälle von Spindelzellensarkom, trotzdem ich an ihnen in gleicher Weise die Silberimprägnation vornahm, voneinander abweichende Ergebnisse zeitigten, so kamen im 3. Fall z. B. braune Fasern in reichlicher Anzahl zur Betrachtung und es lagen die schwarzen Fibrillen zwischen diesen oder aber vereinzelt, verknüpften sich manchmal mit braunen Fasern und stellten so eine periphere Verzweigung derselben dar. Manche von ihnen aber setzen sich miteinander in Verbindung. Im 4. Fall (Fig. 2, Tafel VI) bildeten die Gitterfasern ein Netzwerk, welches sich wiederum an Gefässe oder braune Fasern anschloss, im 5. Fall (Fig. I, Tafel VI) liessen sie sich kaum erkennen, es sei denn, dass sie gelegentlich in kleineren und kürzeren Formen vorhanden waren; die Zellen sind wenn auch mehr oder minder

grob, so doch dicht aneinander gelagert. Im 7. Fall (Myxosarkom mit Riesenzellen, Fig. 5, Tafel VI) kommen anscheinend keine Fasern vor. Bei näherer Betrachtung jedoch sah man am myxosarkomatösen Bezirke die Ablagerung feinster schwarzer Körnchen und daneben auch noch mehrer kleinere und kürzere Fäden, die wie schwarze Fibrillen aussehen. Ausserdem kamen sternförmige Zellen zur Beobachtung, die in ihrem Protoplasma feinere schwarze Körnchen enthalten, und an den den Gefässendothelzellen entsprechenden Stellen lagen schwarze Fasern ringförmig oder in der Kurvenlinie. In den sarkomatösen Partieen waren die Gitterfasern trotz Gegenwart der Blutgefässe nur in äusserst geringer Zahlen erkennbar, während sie in den Lymphdrüsenmetastasen des Osteofibrosarkom (10. Fall, Fig. 3, Tafel VI) besonders im myxosarkomatösen Bereich, neben den sternförmigen Zellen, in deren Protoplasmen schwarze Körnchen enthalten sind, relativ reichlich vorkamen. Im Myxosarkom (8. Fall) finden sich braune Fasern in beträchtlicher Zahl und feinste schwarze Fasern liegen zwischen denselben oder an den Gefässwänden höchst unregelmässig verteilt und bilden zusammen mit den braunen Fasern ein Netzwerk.

Die oben erwähnten Fälle von Spindelzellensarkom und von Myxosarkom scheinen allerdings darauf hinzudeuten, dass es sich bei ihnen um verschiedene Formen in bezug auf die Gitterfasern handelt, darauf werde ich später noch zurückkommen.

Was das Chondrosarkom anbelangt, so finden sich in der Umgebung der Chondroblasten, nämlich in der Intercellularsubstanz schwarze Fasern vereinzelt oder in mehreren Gruppen, jedoch niemals in grösserer Zahl, und in der sarkomatösen Partie sind die Gitterfasern bei Anwesenheit der Gefässe kaum zu erkennen. Das myelogene Sarkom, welches auf dem Boden des gemeiniglich oft vorkommenden Spindelzellensarkoms die Riesenzellen enthält und auch als das Riesenzellensarkom bezeichnet wird, enthält Gitterfasern und bildet feinere Netzwerke. Sowohl im Fibrosarkom (9. Fall) als auch im Osteofibrosarkom (10. Fall) treten braune Fasern in grosser Zahl auf, während sich die Gitterfasern in geringer Anzahl zwischen denselben hindurch ziehen bezw. eine periphere Verzweigung derselben aufweisen. Die Anordnung der Fasern ist bei beiden genannten Sarkomen regelmässiger als bei dem Myxosarkom.

Ueber das Fibrosarkom und das Spindelzellensarkom schreibt H. Kuru folgendes: "Aber die einzelnen Fasern sind dick, meist korallenstockartig geformt und färben sich nicht deutlich schwarz, sondern mehr bräunlich." Das kann ich durch meine Beobachtungen also nicht bestätigen. Ob diese Verschiedenheit der Resultate aus einer Verschiedenheit in den Färbungsmethoden oder von der Länge der Konservierung der Stückpräparate abhängig ist, entzieht sich meiner Beurteilung. Kuru schreibt weiterhin: "Beim Myxosarkom färben sich die Zellen und Grundsubstanz ziemlich deutlich schwarz, so dass man dadurch die sternförmigen Zellen gut nachweisen kann. Feine Gitterfasern sind dagegen nur wenig zu erkennen." Wie oben erwähnt, habe ich auch einen Fall von Myxosarkom beobachtet, in dem die Gitterfasern so gut wie in seinem Fall höchst spärlich erkennbar waren; bezüglich des Verhaltens der Zellen und Grundsubstanz gegen die Färbung aber besteht eine Abweichung zwischen ihm und mir.

Die Gitterfasern bei Sarkomen liegen überhaupt, wie Kuru angibt, zirkulär oder umspinnen die Gefässe oder laufen radiär; ausserdem kommen sie an den Gefässendothelzellen entsprechenden Stellen kreis- und kurvenformig vor. Es ist aber ferner bemerkenswert, dass die Gitterfasern in der Mehrzahl der Fälle gemeinsam mit braunen Fasern verlaufen und somit auch Verästelungen oder periphere Teile derselben aufweisen bezw. ganz vereinzelt liegen, es scheinen also die Gitterfasern in Sarkomen je nach den Formen in äusserst verschiedenen Zuständen vorzukommen. H. Kuru bemerkt des öftern: "Je zahlreicher das Gewebe auftritt, desto faserärmer ist es auch." Dieser Schluss dürfte aber meines Erachtens nicht völlig den Kern der Sache treffen.

Kurzum, die Gitterfasern in Sarkomen erschienen beim Myxosarkom mit Riesenzellen äusserst spärlich und bei dem einen Fall vom Spindelzellensarkom fast kaum erkennbar. Bei den übrigen Sarkomen jedoch waren sie in wechselnden Mengen vorhanden.

Karzinome.

1. Das nicht verhornende Karzinom.

(Plattenepithelkrebs)

An derjenigen Stelle, an der die Karzinomzellennester vorhanden waren, konnte man weder mit Hämatoxylin-Eosin noch nach Van Gieson, Mallory die Fasern nachweisen. Es waren indessen in den Stützgeweben und selbst in den carzinomatös infiltrierten Partieen bindegewebige Fasern deutlich erkennbar; mittels der Silberimprägnation erkannte man in den kleineren und grösseren Zellnestern solche Fasern, deren Umfang ausserordentlich unregelmässig war und die teils zerstreut oder gänzlich frei dalagen, teils durch die Zellnester hindurch zogen, teils mit den braunen Fasern in Verbindung standen, teils aber auch sich in den Zellnestern verästelten. Grösste Zellnester enthielten entweder wenige oder gar keine Fasern. In den Stützgeweben waren die braunen und die schwarzen Fasern vorhanden; zwischen den infiltrierenden Karzinomzellen lagen schwarze Fasern in reichlicher Anzahl und kommunizierten mit den benachbarten Fasern. (Fig. 2, Tafel VII)

2. Das verhornende Karzinom.

(Plattenepithelkrebs)

Zwischen den infiltrirten Rundzellen oder zwischen den infiltrierten Karzinomzellen im peripheren Teile des Geschwülstgewebes sieht man, auf dem silberimprägnierten Präparate, eine Netzbildung der braunen und schwarzen Fasern, wie es beim Sarkom der Fall war. In etwas grösseren Zellzapfen aber liessen sich mehrere Fäden feinster schwarzer Fasern nur vermöge der Silberimprägnation erkennen, diese lagen vereinzelt oder verbanden sich mit den benachbarten Fasern. Perlen bildeten sich einen schwarzen und braunfarbigen Kreis, ähnlich dem Jahresring und enthielten gelegentlich darin schwarze Fasern, die durch jene hindurchzogen oder vereinzelt lagen. Das Stroma enthielt zahlreiche braune und schwarze Fasern. In den obigen 2 Fällen waren manchmal die schwarzen kreisförmigen Fasern in der Umgebung, nämlich an der den Endothelzellen entsprechenden Stelle zu erkennen.

3. Basalzellenkarzinom.

Das bindegewebige Stroma konnte mit Hämatoxylin-Eosin und auch nach Van Gieson, Mallory deutlich gefärbt werden, aber die Fasern im Zellzapten erschienen dabei äusserst spärlich. An dem silberimprägnierten Präparat sieht man schwarze Fasern im Stroma in paraller Reihe hinziehen, in den Zellnestern aber treten sie im allgemeinen nur spärlich auf, sind jedoch in wechselnder Anzahl sichtbar, und zwar frei liegend bezw. mit den im umgebenden Stroma enthaltenen Fasern oder auch unter sich zwei- dreiästig verzweigt (Fig. 5. Tafel VII).

4. Branchiogener Krebs.

Bindegewebiges Stroma färbte sich nach Van Gieson, Mallory deutlich, aber in die Zellzapfen hineindringende Fasern konnten entweder gar nicht oder nur schwer gefärbt werden; in der Silberimprägnation waren im bindegewebigen Stroma zahlreiche

braune Fasern, mit feinsten schwarzen Fasern gemengt, zu erkennen. In einigen Zellzapfen waren diese braunen und schwarzen Fasern enthalten, in andern aber gar nicht; sie lagen vereinzelt, standen mit braunen Fasern in Verbindung, zogen durch die Zellzapfen hindurch oder verzweigten sich darin zwei- bis dreifästig. Zwischen infiltrierenden Karzinomzellen fand Maschenbildung schwarzer Fasern statt. Diese Maschen waren mit den Karzinomzellen angefüllt; in den quergestreiften Muskeln kam die Querstreifung prächtig zur Erscheinung, (Fig. 3, Tafel VII).

5. Adenokarzinom des Magens.

Dass im Geschwulst-gewebe, welches sich der Tunica propria entsprechenden Stelle der Magenwand befindet, weniger Fasern als Stroma derselben vorhanden waren, konnte man nach Van Gieson, Mallory deutlich feststellen. In der Silberimprägnation waren feinste schwarze Fasern, die einzeln lagen oder in gegenseitiger Verbindung standen und mitunter gewucherte Karzinomzellen ringsumschlossen, noch besser wahrnehmbar. In der Submucosa fanden sich neben den braunen auch schwarze Fasern und bildeten Netzwerke. Hierin eindringende Karzinomzellen waren mit Maschen umgeben und auch zwischen den infiltrierenden Rundzellen und in den glatten Muskeln waren feinste schwarze Fasern erkennbar.

6. Adenokarzinom.

An derjenigen Stelle, die durch Wucherungen der Karzinomzellen einen acinösen oder tubulären Bau zeigte, konnte man durch gewöhnliche Färbungsmethoden Fasern unmöglich herausfinden, während man unter Anwendung der Silberimprägnation selbst an einem von Zellengruppen dicht aneinander gedrängten Gewebe auch einige Fäden von den braunen und den schwarzen Fasern nachweisen konnte. Diese fanden sich vereinzelt oder kommunizierten mit den im Stroma befindlich Fasernen oder zogen durch dasselbe hindurch. Es gab aber solche Stellen, an der die schwarzen Fasern die Gefässe umspannten. (Fig. 4, Tafel VII)

7. Karzinoma simplex mammae.

Auf dem silberimprägnierten Präparat verflochten sich die braunen und die schwarzen Fasern in reichlicher Zahl ineinander, bildeten Netzwerke, in denen die Karzinomzellen in wechselnden Mengen enthalten waren. (Fig. 6, Tafel VII.)

8. Endothelkrebs der Pleura.

Mit Hämatoxylin-Eosin oder nach Van Gieson, Mallory war das Stroma in minimalen Mengen nachweisbar, es waren aber in der Silberimprägnation neben den braunen auch die schwarzen Fasern erkennbar, die entweder frei lagen oder mit den die Gefässe umgebenden oder mit den braunen Fasern in Verbindung standen; in den Zellnestern waren feinste schwarze Fasern spärlich vorhanden. An der, der Endothelschicht der Gefässwand entsprechenden Partie sieht man auf dem Querschnittpräparate eine schwarze kreisförmige Fasern.

9. Metastatisches Karzinom der Lunge.

Die Alveolen waren, wie beim Emphysem, an den Alveolenwänden stellenweise

geborsten. In solchen Alveolen waren die Karzinomzellen dicht gedrängt enthalten. Die Alveolenwand färbte sich nach Mallory ziemlich deutlich, in der Silberimprägnation aber waren darin noch äusserst feine schwarze Fasern erkennbar. Die dementsprechende Partie erschien, an dem Hämatoxylin-Eosinpräparat untersucht, wie eine stark refraktiv wirkende faserartige Substanz. In den Karzinomzellzapfen liessen sich, welche Färbungsmethode auch in Anwendung gebracht wurde, kaum erkennen. Als ich dann aber das in der Umgebung des Knorpels wuchernde Karzinomgewebe mittels Silberimprägnation auf Fasern untersuchte, fand ich in den Zellnestern schwarze Fasern und selbst an nekrotisierten Geweben waren die Gitterfasern noch erhalten. (Fig. I, Tafel VII).

10. Metastatisches Karzinom der Leber.

Es war nach Van Gieson und Mallory klar nachzuweisen, dass an der Grenzstelle zwischen den Karzinomknoten und dem relativ unversehrt erhaltenen Gewebe ein dickes Bindegewebe eingelagert war; in der Silberimprägnation sah man ausser den braunen auch die feinsten schwarzen Fasern. In den Karzinomknoten waren Fasern im allgemeinen in sehr geringer Menge vorhanden, aber feinste schwarze Fasern lagen darin teils einzeln teils verästelten sie sich von den benachbarten Fasern aus fortsatzförmig.

Die bisher in der Literatur gemachten Angaben vieler Autoren stimmen darin überein, dass die Gitterfasern sich im Bindegewebsstroma befinden. Es herrschen aber Meinungsverschiedenheiten inbezug auf die Entstehung der Zellnester. Letzthin schrieb Kon: "Bei einem metastatischen Drüsenzellencarzinom mit infiltrierendem Wachstum waren die Gitterfasern im Tumorgewebe mit Ausnahme der stark nekrotisierten Stelle gut nachweisbar. Hier sind die Zustände der Fasern sehr mannigfaltig. Man sieht ausser den dicken tiefschwarzen Fasern ein ganz feinkörnig imprägniertes, feinmaschiges Netzwerk. In den Zellzapfen selbst findet man gewöhnlich fast keine Fasern, nur selten sieht man mehr oder weniger gut entwickelte Fasern, die einen Zapfen brückenartig durchziehen. Diese Fasern im Tumorgewebe zeigen einen allmählichen Uebergang zu den echten Gitterfasern im umgebenden Lebergewebe," und weiter fügt er hinzu: "Beim exzentrischen nicht infiltrierenden Wachstum des Carzinoms sind die Gitterfasern im Tumorgewebe gewöhnlich nicht nachweisbar."

Ueber dasselbe Thema äussert Kuru seine Meinung dahin: "Infiltrations- und Erweichungsherde im Sarkom und im Karzinom enthalten oft fast keine feinen Gitterfasern. Es bleiben hier nur noch die die Gefässe umspinnenden Fasern übrig. In den epithelialen

Geschwülsten verhalten sich die Gitterfasern ganz anders. Niemals finden sich ähnliche feine Fasern zwischen den einzelnen Zellen wie beim Sarkom."

Nito berichtet über 6 Fälle vom Leberkarzinom folgendes: "Die in der Leber entstehenden Geschwülste können, sei es primär oder sekundär, die Gitterfasern, die bereits von früher her vorhanden waren, in ihrer stromaartigen Substanz enthalten. Das ist nämlich beim infiltrativem Wachstum der Fall, beim relativ ausgedehnteren Wachstum derselben aber verhält sich die Sache umgekehrt und es kommen solche Fälle vor, in denen keine Fasern in den Zellnestern erkennbar sind und andererseits aber auch derjenige Fall, in dem das Geschwülstparenchym ziemlich zahlreiche Fasern enthält, die sich anastomosieren und ein Netzwerk gestalten."

Schmidt führt aus: "Hier und da sieht man vereinzelte feine Fasern, die quer durch einen Karzinomzapfen hindurch und mit Fasern der anderen Seite kommunizieren." Auch Herxheimer schreibt: " In ganz kleinen Tumorknötchen nun sieht man zwischen den Karzinomzellgruppen eine Menge kollagener Fasern und zwar entsprechen diese in ihrer Anordnung und Form vollständig den Gitterfasern, nur dass diese hier ausserordentlich gewuchert und vermehrt sind und weit engmaschigere Netze z. B. auch dickere Fasern bilden. Die Räume zwischen den Netzen, also ausgefüllt von den Karzinomzellnestern, sind weiter als im Lebergewebe, wo einzelne Leberzellen von Gitterfasern umsponnen werden. Jene Gitterfaservermehrung mag z. T. auch auf einer Zusammenpressung der Fasern auf engeren Raum beruhen, u. s. w. Während manche besonders ganz kleine Knoten ein derartiges Bild aufweisen, sind andere etwas grössere sehr arm an kollagenen Elementen. Die hier nur mehr vereinzelt gelegenen Fasern zeigen in ihrer Anordnung auch noch, wenn auch weniger deutlich, ihren Gitterfasercharakter. Besonders tritt dies am Rand solcher Knoten hervor, während die Gitterfasern nach der Mitte der Tumorknoten zu noch spärlicher werden."

Wie aus obigen Beschreibungen klar hervorgeht, erkennen die Autoren fast übereinstimmend das Vorhandensein der braunen sowie der feinsten schwarzen Fasern im Stromagewebe an, während die Ansichten bezüglich der Faserbefunde in Zellnestern auseinandergehen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass hier noch ein verhältnissmässig junges Gebiet vor uns liegt und dass es

unmöglich ist auf Grund der experimentellen Untersuchungen an einem oder mehreren Fällen ein abschliessendes Urteil zu fällen. Jeder Forscher wird sich daher naturgemäss in seinem Urteil an die von ihm beobachteten Fälle halten.

Es gab auch in den von mir beobachteten Fällen solche wie die Adenokarzinom des Magens (5. Fall) und Carzinoma simplex mammae (7. Fall, Fig. 6, Tafel VII) in denen die braunen und die schwarzen Fasern im Stroma reichlich, im Zellzapfen dagegen äusserst vereinzelt vorhenden waren; ferner beim branchiogenen Krebs (4. Fall, Fig. 3, Tafel VII) fanden sich in Zellzapfen entweder einige oder gar keine Fasern; beim Plattenepithelkrebs (I. Fall (Fig. 2, Tafel VII) und 2. Fall), beim basalzellen Krebs (3. Fall, Fig. 5, Tafell VII) und beim Adenokarzinom liessen sich Fasern auch im Zellzapfen relativ deutlich erkennen.

Die Gitterfasern in Karzinomen überhaupt sind, ebenso wie in Sarkomen, in der Umgebung der Gefässe, besonders an den Stellen, wo sich die Endothelzellen befinden, kreis- oder kurvenförmig angeordnet vorhanden; ausserdem laufen sie zusammen mit dem Bindegewebe oder weisen periphere Verzweigungen derselben auf. Gelegentlich ziehen sie auch quer durch den Zapfen hindurch, mit den anderseitigen Fasern in Verbindung tretend, oder liegen im Zapfen fortsatzförmig.

Herxheimer, Schmidt sowie Kuru haben schon über Fälle vom metastatischen Karzinom berichtet, namentlich der Leber, in denen in der Umgebung des Karzinomknötchens verhältnismässig kompakte braune Fasern und Gitterfasern vorgekommen sein sollen; auch in einem meiner Fälle (10. Fall) konnte ich das bestätigen dagegen Kon sich hierüber noch nicht ausgelassen hat.

Bezüglich der Erklärung obiger Erscheinugen möchte ich mich an Rössle und Yoshida anschliessen, die beide über ihre gemeinsamen Untersuchung an einem metastatischen Karzinom in den Lymphdrüsen über das Verhalten der Gitterfasern folgendes mitzuteilen wussten: "Infiltrieren hier die eindringenden Krebszellen die ursprünglichen Alveolaren des Gerüstes, so findet man dieses nur etwas geweitet, die Faser verdünnt. Wachsen die Nester kompakt, so schieben sie manchmal die Gitterfaser vor sich her." Und es kommt nur darauf an, wie sich die Gitterfasern verhalten, wenn das Karzinom infiltrative Wucherungen eingeht. Auch ich habe mich, gleich vielen anderen Autoren, in meinen Fällen von

dem Vorhandensein zahlreicher Fasern überzeugt und es lässt sich im allgemeinen behaupten, dass je mehr die Zellzapfen sich erweitern, um so geringer die Zahl der Fasern wird, und umgekehrt, dass solche Zellzapfen zur Beobachtung kommen können, in denen keine Fasern mehr enthalten sind.

Kuru behauptet nun: "Die Sarkome enthalten zwischen den einzelnen Zellen stets feine Gitterfasern mit den früher erwähnten Einschränkungen, während dies beim Karzinom nicht der Fall ist." Auch Carl hat über einen Fall vom Sarkokarzinom berichtet, in dem er unter Anwendung der Silberimprägnation auf Gitterfasern untersuchte und differentialdiagnostisch einen guten Erfolg erzielt haben will.

Auf Grund meiner an Sarkomen und Karzinomen vorgenommenen Untersuchungen aber vermag ich an den Gitterfasern kein charakteristisches Merkmal, welches zur Diagnose der betreffenden Geschwulst beitragen könnte, zu erkennen. Da, wo man aus den Befunden der Gitterfasern auf einzelne Geschwulstformen schliessen kann, erzielt man auch mit Hämatoxylin-Eosin oder nach Van Gieson einen gleichen Erfolg. Ich kann mich daher der wie oben zitierten Anschauung Kuru's nicht anschliessen, sondern vertrete die Ansicht, dass die Gegenwart der Gitterfasern in differentialdiagnostischer Hinsicht mit den Geschwulstformen nichts zu tun hat, und folglich auch für die Diagnose der Geschwülste keinerlei Anhaltspunkt bieten kann.

Borst macht im "Lehrbuch der pathologische Anatomie Aschoff's" darauf aufmerksam: "Von dem alveolären Karzinom unterscheiden sich die Alveolärsarkome dadurch, dass sich bei ihnen noch feinste "Gitterfaser" zwischen den Tumorzellen innerhalb der "alveolären" Haufen nachweisen lassen (Kuru). Immerhin gibt es sehr indifferente, diffus infiltrierende Karzinome, die ganz sarkomartigen Habitus zeigen, und eine Unterscheidung der beiden Geschwülstformen kann manchmal ganz unmöglich sein."

Wie bei manchen Formen vom Karzinom so gibt es auch solche Sarkome, bei denen keine Gitterfasern im Zellzapfen vorkommen; ob sich die Gitterfasern überhaupt mit den Wucherungen der Geschwulst entwickeln, oder ob eine Geschwulst in

einem Gewebe, in dem die Fasern schon längst vorher vorhanden waren, entstehen, mit andern Worten, in welchem Entwickelungsstadium der Geschwulst sie zur Entwickelung kommen, das dürfte eine sehr wichtige Frage sein.

Die Gitterfasern in Karzinomen sind in der Regel an karzinomatös infiltrierten Stellen am deutlichsten erkennbar und je mehr der Zellzapfen sich erweitert, desto geringer wird die Zahl der Fasern, bis schliesslich keine Fasern im Zapfen mehr zu erkennen sind, da sie in das umliegende Stroma hin verdrängt wurden.

In einem Fall vom Myxosarkom mit Riesenzellen, welches aus dem Knochenmark makroskopisch hervorging, und sich ganz unabhängig von den benachbarten Weichteilen abhob, waren die Gitterfasern nur spärlich und an manchen Stellen gar nicht nachzuweisen; dieser Fall gleicht wohl dem von Rössle und Yoshida berichteten Fall. Sie besprechen nämlich den malignen Myelom (Myelosarkomatose): "Wo Myelocyteninfiltration vorhanden war, fanden sich die vorher starken Fasern ebenfalls verdünnt; in jenen makroskopisch drüsenähnlichen Teilen, die sich mikroskopisch als reine Myeloblastenwucherung entpuppen, d. h. im soliden Tumor, fehlte aber ein Stützgewebe fast völlig." und sie fügen des weiteren hinzu, dass die Gitterfasern im unversehrten Knochenmark in äusserst geringer Zahl vorhanden waren,

Auch ich habe festgestellt, dass die Gitterfasern im normalen Knochenmark höchst spärlich vorkommen. Wenn man nun die Tatsache, dass die Gitterfasern in solchen Geschwülsten, die in einem unversehrten, nur spärlich Gitterfasern enthaltenden Knochenmark entstehen, in nur sehr geringer Zahl vorhanden sind, sowie den Befund der im Karzinom vorkommenden Gitterfasern in Erwägung zieht, so kommt man auf den Gedanken, dass die Gitterfasern im Muttergewebe zu den Gitterfasern der Geschwulst in näherer Beziehung stehen.

Von diesem Gesichtpunkt ausgehend, möchte ich hier einiges über die Gitterfasern in Geschwülsten, ausgenommen Karzinome und Sarkome, sagen.

In der bisherigen Literatur finden sich bereits Angaben über das Lymphosarkom der Leber (Maresch) und der Milz (Matsui). Im ersteren Fall sollen die Gitterfasern in der Geschwulst identisch mit denselben der Lymphdrüsen und im letzteren sollen sie denen der Milz analog gewesen sein. Kon will an einem Fall vom metastatischem Grawitz'schen Tumor Gitterfasern im Stroma nachgewiesen haben; Strafsburg will in einem Fall vom Lebergliom eine beträchtliche Verdickung der Radiär- und Verbindungsfasern konstatiert haben, und es unterliegt keinem Zweifel mehr, dass die normale Leber und Milz immer Gitterfasern enthält.

Zwar standen mir keine Fälle von Lymphosarkom, Nebennierengeschwulst und Gliom zur Verfügung, aber in folgendem will ich über die Gitterfasern in einigen Geschwulsten kurz berichten.

Lipom.

Es wurde hierbei nachgewiesen, dass sich zwischen den Fettzellen stellenweise Bindegewebsfasern fanden und auch in der Silberimprägnation standen sie als schwarze Fasern zwischen den Fettzellen netzförmig in gegenseitiger Verbindung; in diese Maschen waren die Fettzellen gelagert. Mitunter lagen die Fasern vereinzelt; auch braune Fasern fanden sich frei oder verflochten sich mit den schwarzen.

Fibrom.

An dem silberimprägnierten Präparat untersucht, verliefen feinste braune in der Verflechtung mit, oder auch parallel zu feinsten schwarzen Fasern; manche von den feinsten schwarzen Fasern, wiesen periphere Verzweigung der braunen Fasern auf.

Neurofibrom. (Recklinghausen.)

In der Silberimprägnation verlaufen zahllose schwarze Fasern in unregelmässiger Weise; das subcutane Bindegewebe liegt unter der Epidermis in dichten Bündeln. Die Grenze zwischen dem Bindegewebe und der Geschwulst ist relativ deutlich gezeichnet, die Fasern aber zeigen hier mehr oder minder eine Uebergangsform.

Chorionepitheliome uteri.

Es handelte sich hier um einen atypischen Fall, in dem es an Langhans'schen Zellen fehlte, es waren jedoch in der Silberimprägnation noch feinste Gitterfasern wahrnehmbar. Sie bildeteten stellenweise Netzwerke und selbst an einem nekrotischem Bezirke waren die Fasern nachweisbar. An einer Stelle, machte eine Ablagerung feiner schwarzer Körnchen den Eindruck schwarzer Fasern.

Leiomyom des Uterus.

An dem silberimprägnierten Präparat sieht man an der Unteruswand die braunen und die schwarzen Fasern, welche beide fast eine gleiche Bahn einschlagen, in reichlicher Zahl. Die Geschwulst färbt sich im allgemeinen indigoblau aber darunter findet man ein unregelmässig geformtes Netzwerk von zahlreichen schwarzen und braunen Fasern. Die Grenze zwischen dem Tumor und der Uteruswand war relativ klar zu erkennen, es gingen jedoch die hier befindlichen Fasern ineinander über.

Wie man aus den oben angeteilten Beobachtungen ersieht, enthalten diese Geschwülste ohne Ausnahme die Gitterfasern als Stromagewebe, und der Befund im Lipom ist dem des subcutanen Fettgewebs ähnlich. Hörmann berichtete schon längst vorher, dass die Uteruswand in einem gesunden Körper Gitterfasern enthält, und im Leiomyom und Chorionepitheliom des Uterus sind die Gitterfasern ebenfalls vorhanden.

Zieht man alle oben erwähnten Geschwülste in Rücksicht, so gelangt man zur folgenden Erkenntnis: In Fällen, wo zahlreiche Fasern mit Hämatoxylin-Eosin und nach Van Gieson zum Vorschein kommen, finden sich reichlich braune Fasern und relativ wenig Gitterfasern und anderseits gibt es auch Fälle, in denen Fasern im allgemeinen spärlich zu sein scheinen und dennoch Gitterfasern reichlich vorhanden sind. Ueberall, wo man mit Hämatoxylin-Eosin oder nach Van Gieson, Mallory schwer Fasern nachzuweisen vermag, findet man entweder nur Gitterfasern allein oder keine Fasern mehr. Diejenigen Geschwülste aber, die bindegewebige Fasern als Stroma enthalten, besitzen fast ausnahmslos Gitterfasern in verschiedenen Mengen, es sei denn, dass bei manchen Formen des Sarkoms Gitterfasern in äusserst geringem Umfange vorhanden sind.

Bei solcher Geschwulst, deren Muttergewebe, deutlich erhalten ist, ist die Zahl der darin befindlichen Gitterfasern proportional der Masse des Muttergewebes. Demzufolge dürfte man die Gitterfasern in Geschwülsten, wenigstens im ersten Entwickelungsstadium derselben, als solche des Muttergewebes bezeichnen.

Manche Geeschwülste aber enthalten Gitterfasern ausserordentlich reichlich und zwar in solchen Grade, dass man unmög-

lich annehmen kann, dass sich nur schon längst früher vorhanden gewesene Gitterfasern allein, mit der Entwicklung der Geschwülstwucherungen gleichen Schritt haltend, vermehrt hätten, denn das Wachstum der Karzinome, Sarkome und Syntitiom u. s. w. erfolgt erstaunlich intensiv. Es dürfte also die Frage von Bedeutung sein, ob bereits vorher vorhandene Gitterfasern in der Intensität der Wucherungen des Geschwulstgewebes an Zahl zunehmen können.

Wie schon in dem Kapitel über die Karzinome und Sarkome erwähnt, stehen die Gitterfasern anderseits mit den Kapillaren in engerer Beziehung. Sehr häufig deutet das Verhalten der Gitterfasern darauf hin, dass sie, wie wir gleich sehen werden, ihre Entstehung in den Kapillarendothelzellen finden ; ferner gibt es sehr oft Fälle, in denen braune Fasern und Gitterfasern in gegenseitiger Verbindung stehen oder in denen diese periphere Verzweigungen der erstern aufweisen.

Aus dem Gesagten dürften wir uns die Entwickelungweise der Gitterfasern wohl so vorstellen, dass im primären Entwicklungsstadium der Geschwulst die Gitterfasern aus ihrem Muttergewebe in vorwiegender Anzahl vorhanden und nachher in den Gefässen, verbunden mit Geschwülstwucherungen, neue Gitterfasern entstehen, ausserdem aber auch aus dem Bindegewebe neue Gitterfasern hervorgehen. Ich habe schon wie oben über 3 Fälle vom Myxosarkom berichtet, in denen die Gitterfasern in verschiedenen Mengen enthalten waren, und zwar von geringem bis zum höchsten Grad stufenweise aufsteigend; dies war auch bei 3 Fällen von Spindelzellensarkom der Fall. Ich habe auch bereits darauf hingewiesen, dass sich bei einem auf dem Boden des Spindelzellensarkoms Riesenzellen enthaltenden Tumor, gewöhnlich auch Myelogenes Sarkom genannt, zahlreiche Gitterfasern finden, die ein Netzwerk bilden. In solchem Fall ist es nicht weniger fraglich, ob die beobachteten zahlreichen Gitterfasern nur infolge von Wucherungen der bereits früher vorhandenen, sowie der von Gefässen aus neugebildeteten Gitterfasern allein, so zahlreich geworden seien, denn es ist eine wohlbekannte Tatsache, dass Sarkomzellen, nämlich embryonale Bindegewebszellen d. h. Rundzellen, immer imstande sind zunächst in Spindelzellen und dann allmählich in fertiges Bindegewebe überzugehen. Es kommt also nun darauf an, in welcher Beziehung die Gitterfasern zu den

Sarkomzellen stehen; wir werden darauf im Kapitel über die Genese zurückkommen.

Das Wesen der Gitterfasern hat Maresch recht gekennzeichnet, indem er sie als Bindegewebsfibrillen bezeichnete. Anderseits aber hat Rössle darauf hingewiesen, dass man die Gitterfasern von collagenen Fasern unterscheiden sollte, weil jene sich unter Metaplasie resp. Prosoplasie in Collagen umwandeln; auch Kon nimmt an, dass die Gitterfasern in collagene Fasern metaplasieren. Herxheimer und Strafsburg behaupten eine direkte Collagenisierung der Gitterfasern. Matsui schreibt folgendes: "Dass aber die Gitterfasern und die collagenen Fasern innig verwandt miteinander sind, wird daraus ersichtlich, dass man die präcollagenen Fasern in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften von den Gitterfasern gar nicht unterscheiden kann."

Nach den bisherigen Mitteilungen sind die Gitterfasern gegen einige Chemikalien widerstandsfähiger als Collagen und bleiben selbst in nekrotischem Gewebe relativ längere Zeit erhalten; sehr häufig habe ich auch im nekrotischen Gewebe Gitterfasern beobachtet und collagene Fasern erscheinen mittels der Silberimprägnation als braune Fasern, Gitterfasern aber als schwarze Fasern, es scheint also anscheinend zwischen ihnen ein Unterschied zu bestehen. Aber diejenigen Fasern, die sich nach Van Gieson, Mallory schwach färben, können anderseits auch als schwarze Fasern erscheinen. Russakopf gibt an, dass die Gitterfasern in der Mehrzahl der Fälle nach Van Gieson, und Mallory nicht färbbar, unter Umständen aber etwas rötlich gefärbt werden können. Matsui führt an, dass die Gitterfasern, wenn sie durch echte Hypertrophie und Hyperplasie verdichtet und teilweise kollagen beschaffen sind, sich nach Van Gieson deutlich rot färben; demgemäss lassen sie sich gelegentlich von Collagen nicht unterscheiden, während sie vielfach in Collagen, ja selbst in das bindegewebige Gewebe übergehen können.

Hinsichtlich der Genese der Gitterfasern gibt es folgende Ansichten:

1. Kon meint, dass die Gitterfasern der Leber bei ihrer embryonalen Entwickelung offenbar von Sternzellen der Capillaren durch die Umwandlung der Fortsätze und des Protoplasmas

derselben gebildet werden. Nito, ein Assistent Kon's, hat beim Leberkrebs endotheliale Entwicklung der Gitterfasern nachgewiesen.

2. Rössle und Yoshida sind der Meinung, dass die Gitterfasern in der Lymphdrüse sich zu Gitterfaserbildungszellen entwickeln, nämlich aus reticulären Zellen resp. Endothelzellen des Sinus bestehen. Matsui nimmt an, dass die Gitterfasern der Milz in der embryonalen Zeit aus Recticulumzellen, sowie aus Endothelzellen entstehen.

3. Nach Schumkow-Trubin sollen die Gitterfasern des Leberläppchens die direkte Fortsetzung des interlobulären Bindegewebs sein und gehen in das faserige Bindegewebe über, welches die Vena centralis umgibt.

Zur Zeit steht mir kein Präparat der embryonalen Leber zur Verfügung. Dass aber die Gitterfasern, wie bereits im Kapitel des Sarkoms besprochen, zu den Gefässen in inniger Beziehung zu stehen scheinen, das beobachten wir auch vielfach bei Karzinomen.

Es kommen nämlich Fälle vor, in denen sich feinste schwarze Fasern an der den Kapillarenendothelzellen entsprechenden Stelle finden und manche von ihnen sich nicht kreisförmig, sondern in Kurvenlinie zeigen. Die genaue Untersuchung an Endothelzellen mittels des Oelimmersionsapparates ergab folgendes: Das Protoplasma der Endothelzellen färbt sich braun, innerhalb desselben sind zahlreiche schwarze Körnchen enthalten, die sich in einer oder zwei Reihen parallel in der Längsrichtung hinziehen und manchmal sieht man an dem Protoplasma schwarze Fädchen. Solche Endothelzellen verbinden sich mit ihren Fortsätzen aneinander, so dass hier kurven- oder kreisförmige faserartige Fäden zu erkennen sind; diese können auch an der Umgebung mancher Gefässwände beobachtet werden.

Kon bemerkt: Nach den eben geschilderten Untersuchungen der embryonalen Leber in verschiedenen Stadien erscheint es in hohem Grade wahrscheinlich, dass die Fortsätze der Capillarendothelien und die aussere Schicht ihres Protoplasmas sich direkt in Gitterfasern umwandeln. Matsui stimmt darin mit ihm überein: "Wie Kon konstatiert hat, stehen die Gitterfasern der Leber bei einem viermonatlichen Fötus mit den Endothelzellen in inniger Beziehung. Sie sind der Oberfläche des Protoplasmas der Endothel-

zellen aufgelagert. Die Gitterfasern liegen nur dann anscheinend ausserhalb des Zelleibes, wenn allein die Kerne der Endothelzellen gefärbt worden sind."

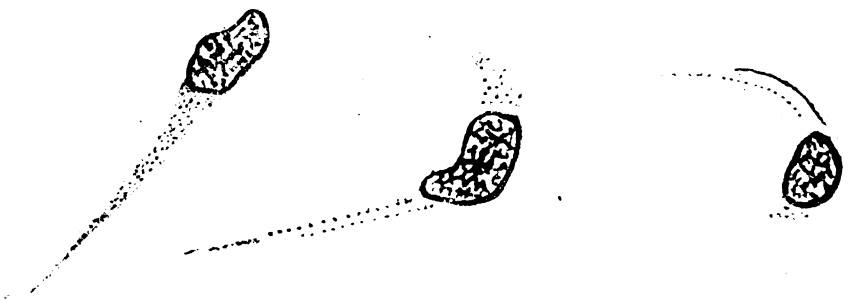
Es ist indessen sehr fraglich, ob die Gitterfasern bei Geschwülsten ihre Entstehung nur von den Gefässen aus nehmen, denn wir beobachten die Gitterfasern für gewöhnlich nicht so oft an den Kapillaren, sondern an einer weiter davon entfernten Stelle. In manchen Fällen treten die Gitterfasern, trotzdem sie gemeinsam mit den collagenen Fasern an den Gefässwänden liegen, mit keiner der übrigen Fasern in Verbindung, beschränken sich also nur auf die Gefässwände, während sie anderseits mit den bindegewebigen Fasern in derselben Richtung laufen oder direkte Fortsätze bezw. periphere Verzweigungen derselben aufweisen.

Nito führt an: In dem Gewebe, in dem die Karzinomzellen intensivste Wucherung eingehen, erfolgt das Wachstum der Kapillaren nur in mässiger Weise, so dass sich hier nur spärlich Fasern finden; an der Stelle dagegen, an der das Wachstum der Kapillaren bedeutend intensiv ist, da gibt es auch immer Fasern.

Auf Grund meiner Erfahrungen aber ist es fraglich, ob die Gitterfasern, abgesehen von ihrem Muttergewebe, alle aus den Gefässen neu entstehen. Die Gitterfasern stehen, wie bereits wiederholt erwähnt, zu Collagen in engerer Beziehung und weisen vielfach Fortsätze oder periphere Verzweigungen derselben auf. Das weist recht deutlich auf die Schumkow-Trubin'sche Ansicht hin, nach welcher die Gitterfasern ihre Fortsätze direkt von dem Bindegewebe aus herausstrecken sollen. Aber diese Ansicht kann uns das Problem nicht lösen. Ich bin vielmehr der Meinung, dass in erster Linie die Gitterfasern allein entstehen, sich dann in Collagen und schliesslich in das Bindegewebe umwandeln. Die Gitterfasern stehen also nur in mikroskopischer und makroskopischer Hinsicht in engerer Beziehung mit dem Collagen, aber vom genetischen Standpunkte haben sie mit dem Collagen nichts zu tun.

Ausser der Beobachtung, dass die Gitterfasern aus den Gefässendothelzellen entstehen, habe ich auch 2 Fälle von Osteofibrosarkom mit Lymphdrüsenmetastasen und von Myxosarkom beobachtet, in denen an der myxosarkomatösen Stelle ausser den Gitterfasern die Sternzellen vorhanden waren, deren Protoplasma eine schwach bräunliche Farbe annahm und in seinem Körper

zahlreiche schwarze Körnchen enthielt; diese Körnchen fanden sich im Protoplasma zerstreut oder liefen in der Längsrichtung in einer oder zwei Reihen und eine Reihe davon sah wie aus schwarzen Fasern bestehend aus. Dieser Zustand erinnert an den Befund der Kapillarendothelzellen.



Golowinski schreibt: "Fibrillenbildung geht dabei in folgender Weise vor sich. Bevor die präcollagenen Fasern sichtbar werden, sind die Zellen mit zahlreichen, unzweifelhaft epicellular liegenden Körnchen bedeckt, welche in Eisenhämatoxylin dieselbe Farbe annehmen wie die präcollagenen Fasern selbst. Diese Körnchen sind zuerst unregelmässig auf der Oberfläche der Zellen zerstreut, in der Folge aber stellen sie sich, vermutlich unter dem Einfluss der Zellen selbst, reihenweise ein, wobei sie wie die präcollagenen Fibrillen, von einer Zelle auf die andere übergehen. Diese Körnchenreihen fliessen endlich zu präcollagenen Fasern zusammen. Schliesslich werden sie von den Zellen frei und wandeln sich in collagene Fasern um."

Diese Beschreibung steht im Einklang mit der von mir beobachteten Entstehung des Präcollagen aus den Sternzellen und somit dürfte ich wohl annehmen, diese streitige Entstehungsweise der Gitterfasern entscheidend erledigt zu haben.

Was das Schleimgewebe anbelangt, so sagt Ribbert in seiner Geschwulstlehre: "Das Schleimgewebe ist nun ja allerdings die embryologische Vorstufe des Bindegewebs."

Es liegt also auf der Hand, dass die Gitterfasern in einer gewissen Entwicklungsperiode auch aus den Bindegewebszellen pro primo entstehen können.

Kurz, die Gitterfasern in Geschwülsten stehen zwar mit denen ihres Muttergewebs in einer bestimmten und wichtigen Beziehung,

aber sie können sich——mit der Entwicklung der Geschwülstwucherungen——vermehren und anderseits enthalten die Geschwülste in ihrem späteren Entwicklungsstadium solche Gitterfasern, die unter gewissen Umständen aus den Kapillarenendothelzellen oder Bindegewebszellen entstehen werden.

Es befinden sich demzufolge bei Karzinomen ausser den schon von vorn herein in ihrem Muttergewebe vorhandenen Gitterfasern noch diejenigen Gitterfasern, die über kurz oder lang aus Kapillaren, eventuell aus Bindegewebszellen, entstehen müssen, während bei Sarkomen ausser den genannten auch solche Gitterfasern vorkommen, die aus den embryonalen Bindegewebszellen, nämlich aus den Sarkomzellen hervorgehen können; die Bindegewebszellen jedoch sind, so glaube ich, nicht immer imstande, von sich aus die Gitterfasern entstehen zu lassen.

Bei Rundzellensarkom (mitsamt dem alveolären Sarkom) sind, wie bereits bemerkt, ebenso wie bei Karzinomen, neben den schon früher in ihrem Muttergewebe vorhandenen Gitterfasern auch solche vorhanden, die aus den Gefässen neuentstanden sein mögen. Aber die Tatsache, dass man beim Myxosarkom die Gitterfasern in einem Fall höchst wenig, in dem andern relativ zahlreich und man endlich wieder in anderen neben den Gitterfasern auch braun gefärbte collagene Fasern festgestellt hat, führt uns zu der Annahme, dass bei dieser Geschwulst neben den schon früher vorhanden, bei gewisser Gelegenheit gewucherten Gitterfasern, die aus Gefässen oder Sarkomzellen entstandenen Gitterfasern in reichlichen Mengen beisammen vorhanden sind. In ganz ähnlicher Weise, wie beim Myxosarkom verhalten sich die Gitterfasern beim Spindelzellensarkom. Die Beobachtung der Gitterfasern bei den letztern kann auf dieselbe Weise erklärt werden. Und schliesslich dürfte die Gegenwart reichlicher Gitterfasern im myelogenen Sarkom, welches auf dem Boden des Spindelzellensarkoms die Riesenzellen enthält, wohl darauf zurückgeführt werden, dass wenige im Knochenmark vorhandene Gitterfasern zunächst in geringerem Grade wuchern und allmählich mit der Entwicklung der Geschwülstwucherungen an Zahl zunehmen, und dass weiterhin die Gitterfasern, die sich nunmehr aus Kapillaren oder Sarkomzellen entwickelt haben, sich zu jenen hinzugesellen.

Die auf obige Weise neugebildeten Gitterfasern können sich, unter Umständen in Collagen und schliesslich in das Bindegewebe

umwandeln.

Ueber das Schicksal der Gitterfasern bleibt noch viel zu forschen übrig.

Schlussfolgerungen.

1. Das Vorhandensein der Gitterfasern in Geschwülsten liefert keinen Anhalt zur Differentialdiagnose zwischen Sarkomen und Karzinomen.

2. Die Menge der Gitterfasern in Geschwülsten richtet sich in der Hauptsache, wenigstens im Anfangsstadium derselben, nach den Gitterfasern in ihrem Muttergewebe.

3. Die Gitterfasern in Geschwülsten setzen sich neben den früher vorhandenen Fasern noch aus denjenigen, die sich aus Bindegewebszellen und aus Kapillarendothelzellen entwickelt haben, zusammen.

Zum Schluss dieser Arbeit spreche ich Herrn Prof. Dr. Masao Sumita, meinem hochverehrten Lehrer, meinen herzlichen Dank aus dafür, dass er mich zum Studium dieses interessanten Problems veranlasste und stets mit Rat und Tat unterstützte, schliesslich auch die Gute hatte diese Abhandlung einer genauen Durchsicht zu unterwerfen.

Nicht minder danke ich Herrn Prof. Dr. Heijiro Nakayama, der zur Durchsicht der gefärbten Schnittpräparate kein Opfer an Zeit gescheut und in gütiger Weise meine Untersuchungen durch Ueberlassung reichen Materials aus dem pathologischen Institut förderte.

Literatur.

1. Aschoff, Pathologische Anatomie. 4 Aufl. 1919.

2. Bielschowsky, Die Silberimprägnation der Neurofibrillen. Neurologisches Centralblatt. Nr. 21 s. 997 1903.

3. Carl, Zur Frage des Sarkokarzinoms. Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. 78 s. 368 1911.

4. Dantona, Sul comportamento delle "gitterfasern" dell' intima aortica in condizioni nermali e pathologiche pathologica. Nr. 91 1912. ref. in Zentralblatt f. allg. Pathologie und patholog. Anatomie. Bd. 24 s. 783 1913.

5. Fujiki, Ueber das Gitterfasergerüst der Geschwülste, insbesondere der Karzinome und Sarkome (Referat). Verhandlung d. 22. japan. Chirurgenkongress. H. 2 1921.

6. Golowinsky, Zur Kenntnis der Histogenese der Bindegewebsfibrillen. Anatomisches Heft. 1 Abt. Bd. 33 s. 205 1907.

7. Herxheimer, Zur Pathologie der Gitterfaser der Leber. Ziegler's Beiträge. Bd. 43 s. 284 1908.

8. Hörmann, Ueber das Bindegewebe der weiblichen Geschlechtsorgane. Archiv f. Gynäkologie. Bd. 86 s. 404 1908.

9. Hayashi, Ueber das Verhalten der Gitterfasern in der Rachitismilz. Jahrbuch f. Kinderheilkunde u. physische Erziehung. Bd. 78 s. 196 1913.

10. Kon, Das Gitterfasergerüst der Leber unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Archiv f. Entwicklungsmechanik der Organen. Bd. 25 s. 492 1908.

11. Kuru, Differentialdiagnotische Untersuchungen zwischen Sarkom und Karzinom mit Hilfe der Gitterfaserfärbung. Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. XIII Tagung s. 386 1909.

12. Maresch, Ueber Gitterfaser der Leber und die Verwandbarkeit der Methode Bielschowsky's zur Darstellung feinster Bindegewebsfibrillen. Zentralblatt f. allg. Pathologie und patholog. Anatomie. Bd. 16 s. 641 1905.

13. Matsui, Ueber die Gitterfasern der Milz. Verhandlung d. 3 japan. med. Gesellschaft. s. 109 1910.

14. Derselbe, Weitere Berichte über die Pathologie der Gitterfaser in der Milz. Verhandlung d. japan. patholog. Gesellschaft. s. 349 1914.

15. Derselbe, Ueber die Gitterfasern der Milz unter normalen- und pathologischen Verhältnissen. Ziegler's Beiträge. Bd. 60 s. 271. 1915.

16. Nito, Ueber die Gitterfasern im primären Leberkarzinom. Mitteilungen d. med. Gesellschaft zu Tokio. Bd. 24 s. 947 1910.

17. Neuber, Die Gitterfasern des Herzens. Ziegler's Beiträge. Bd. 54 s. 350 1912.

18. Oppel, Ueber Gitterfasern der menschlichen Leber u. Milz. Anatomischer Anzeiger. Bd. 6 s. 165 1891.

19. Ribbert, Geschwülstlehre für Aerzte und Studierende. 1904.

20. Rössle, Ueber die Leber bei Diabetes. Verhandlung d. deutschen patholog. Gesellschaft. XI Tagung s. 334 1907.

21. Derselbe, Ueber Metaplasie von Gitterfasern bei wahrer Hypertrophie der Leber. Verhandlung d. deutschen patholog. Gesellschaft. XII. Tagung s. 249 1908.

22. Rössle und Yoshida, Das Gitterfasergerüst der Lymphdrüsen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Ziegler's Beiträge. Bd. 45 s. 110 1909.

23. Russakopf, Ueber die Gitterfasern der Lunge unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Ziegler's Beiträge. Bd. 45 s. 476 1909.

24. Schmidt, Ueber die Stützsubstanz der Leber im normalen und pathologischen Zustande. Ziegler's Beiträge. Bd. 42 s. 606 1907.

25. Schumkow-Trubin, Zur Morphologie der Gitterfasern der Leber. Anatomischer Anzeiger. Bd. 35 s. 287 1910.

26. Schmorl, Untersuchungsmethoden. 5 Aufl. 1909.

27. Senessarew, Ueber die Modifizierung der Bielschowsky'schen Silbermethode zwecks Darstellung von Bindegewebsfibrillennetzen. Anatomischer Anzeiger. Bd. 36 s. 401 1910.

28. Stöhr, Lehrbuch d. Histologie. 13 Aufl. 1909.

29. Strafsburg, Die Gitterfaser der Leber bei congenitaler Syphilis. Ziegler's Beiträge. Bd. 58 s. 615 1914.

Erklärungen der Abbildungen.

Tafel VI.

Fig. 1. Spindelzellensarcom, Fall 5. (1 × 400).
Feinste schwarze Fasern nicht sichtbar.

Fig. 2. Spindelzellensarcom, Fall 4. (1 × 250).
Feinste schwarze Fasern in beträchtlicher Menge, umgaben die Gefässe radiär oder liefen in derselben Richtung mit den bindegewebigen Fasern oder lagen in unregelmässiger Weise, bildeten feine Netzwerke von verschiedener Grösse.

Fig. 3. Myxosarcom in den Axillardrüsen (Metastase).
Fall 10. (1 × 320). Zwischen zahlreichen schwarzen Fibrillen die mit Fortsätzen versehenen oder die sternförmigen Zellen vorhanden.

Fig. 4. Alveoläres Sarcom, Fall 12. (1 × 260).
In Läppchen ausserdem noch schwarze Fibrillen in relativ reichlichen Mengen liegen, diese verbanden sich teils mit den braunen Fasern, teils mit den die Gefässe umgebenden, teils auch miteinander.

Fig. 5. Myxosarkom mit Riesenzellen, Fall 7. (1 × 400).
Feinste schwarze Fasern kaum sichtbar.

Fig. 6. Rundzellensarcom, Fall. I. (1 × 350).
Feinste schwarze Fasern in erheblicher Menge, die mit dem Bindegewebe oder mit den um die Gefässe gelegenen Fasern verbunden.

Tafel VII.

Fig. 1. Metastatisches Karzinom der Lunge, Fall 9. (1 × 150).
Die Alveolenwand war darin äusserst feinste schwarze Fasern erkennbar. In den Karzinomzellzapfen liessen sich Fasern kaum erkennen.

Fig. 2. Plattenepithelkrebs, Fall I. (11 × 80).
Schwarze Fasern sehr unregelmässig, teils in zerrissenen oder freiem Zustande liegend, teils durch die Zellnester hindurch ziehend, teils mit den braunen Fasern in Verbindung stehend, teils aber auch sich in den Zellnestern verästeltend.

Fig. 3. Branchiogener Krebs, Fall 4. (1 × 120).

Im bindegewebigen Stroma zahlreiche braune Fasern, mit feinsten schwarzen Fasern gemengt. In einigen Zellzapfen waren diese braunen und schwarzen Fasern enthalten, in andern aber gar nicht.

Fig. 4. Adenokarzinom, Fall 6. (1 × 150).
Schwarze Fasern fanden sich vereinzelt oder kommunizierten mit den im Stroma befindlichen Fasern oder zogen durch die Zellnester hindurch.

Fig. 5. Basalzellenkrebs, Fall 3. (1 × 150).
In den Zellnestern schwarze Fasern im allgemeinen spärlich, jedoch in gewisser Anzahl sichtbar, indem sie frei lagen bezw. mit den im umgebenden Stroma enthaltenen Fasern oder auch unter sich zwei- bis dreiästig verzweigten.

Fig. 6. Karzinoma simplex mammae, Fall 7. (1 × 150).
Braune und schwarze Fasern in reichlichen Mengen, bildeten Netzwerke.

Tafel VI.

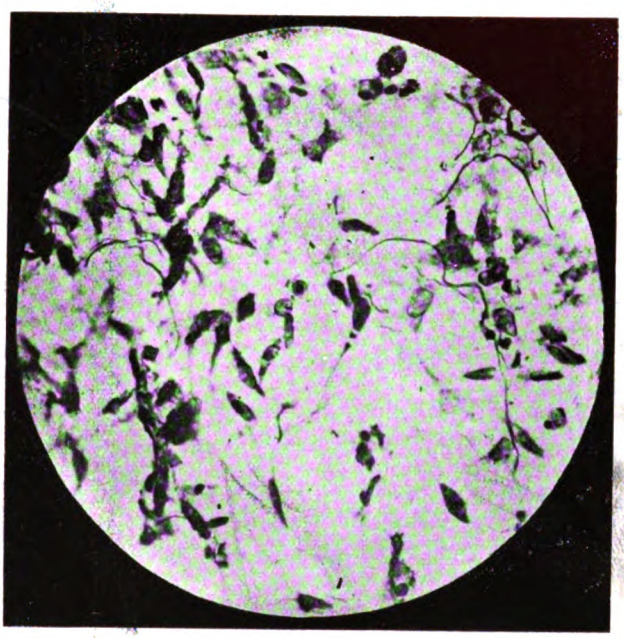


Fig. 3.

Fig. 6.

Aus dem Hygien. Institut der Kaiserl. *Kyushu*-Universität
zu *Fukuoka, Japan.*

Beiträge zur Kenntnis von der Entwickelung des Paragonimus westermanni.

von

Prof. Dr. **Keinosuke Miyairi.**

(Hierzu Tafel VIII—XI)

(*Eingegangen am 23. Febr. 1922*)

Von dem, was ich über die Entwickelung dieses Parasiten seit nunmehr 10 Jahren sammeln konnte, stelle ich hier einige wichtige Punkte zusammen.

1) Die ersten Zwischenwirte unseres Parasiten, worin ich seine Fntwickelung von dem Eindringen des Miracidiums bis zum Einwandern der Redien zunächst in die Kiemen und dann in die Geschlechtsdrüsen zum weiteren Gedeihen verfolgt habe, sind:

a. Melania paucicincta, Martens (Tafel VIII 1).

b. Melania extensa, Martens (Tafel VIII 2).

2) Die Eier unseres Parasiten werden bekanntlich noch ungefurcht abgelegt. Erst im reinen Wasser und bei günstiger Temperatur beginnt die weitere Entwickelung. Das Optimum der Temperatur liegt um 30° C. In unserem Hochsommer, wo die Luft am Tage bisweilen auf 34° C. steigen kann, kommt das im reinen Wasser befindliche Ei allmählich zur Reife, im Durchschnitt innerhalb 3 Wochen. Das frühreife Miracidium entschlüpft schon in 17 Tagen dem Ei, das spätreife bleibt nach 30 Tagen noch in demselben.

3) Eier, von alten Tieren abgelegt, oder lange im Wirtskörper zurückgeblieben, werden beim Brüten nicht alle ordentlich reif,

die reif gewordenen Miracidien schlüpfen nicht alle aus, die ausgeschlüpften besitzen nicht alle Kraft genug, in den Melanienleib einzudringen, die eingedrungenen selbst gedeihen meist nicht, sie gehen fast immer früh oder spät zu Grunde.

Diese Umstände machten mir lange Zeit hindurch grosse Schwierigkeiten. Ich konnte nicht ahnen, worin der Grund lag, um dessentwillen mir die Sporocysten nach einer gewissen Zeit immer wieder verloren gingen. Bis die Miracidien frei werden, vergehen schon 3 Wochen. Die frei gewordenen Miracidien machen sich gleich an, in die Haut der Melania zu bohren. Flimmerkleid abtragend, dringen sie durch die Haut ein und runden sich ab, nicht weit entfernt von der Stelle des Eindringens. Die jungen Sporocysten sind leicht erkenntlich an ein Paar der lebhaft arbeitenden Flammentrichter und ab und zu sich zeigende Contractionen. Alles ging bis dahin ganz glatt vor sich, und mit gespannter Erwartung geschah die tägliche Verfolgung. Diese dauerte zum ersten Male 24 Tage lang (vom 19. October bis 12. November), zum zweiten bloss 10 Tage (13.-22. August), zum dritten 14 Tage (30. Juni-14. Juli). Und dann war eines Tages nichts mehr von den Sporocysten zu finden. Meine Untersuchung wurde jährlich unternommen in einer Gebirgsgegend in Korea während des zweimonatlichen Sommeraufenthaltes dort. In diesem Zeitraum konnte der Brüt- und Infectionsversuch nicht zweimal wiederholt werden. Wenn es einmal misslang, musste auf das nächste Jahr gewartet werden. Durch das so oft wiederkehrende Misslingen hätte ich, ehrlich gestanden, beinahe aufgegeben, weiter beharrlich auf die Spur dieses Parasiten nachzugehen. Mir war doch wol bekannt das Beispiel von Leuckart: Die Fasciola hepatica gedeiht ja in der Limnea peregra bloss bis zur Redienbildung. Ich war öfters versucht, nach einer anderen Wasserschnecke umzusehen. Indessen konnte ich bei der wiederholten sorgfältigsten Durchsuchung im Bächlein, wo alle Flusskrebse, welche hier als zweiter Zwischenwirt, jung und alt, ausnahmslos paragonimus-behaftet waren, keine andere Wasserschnecke auffinden, als die genannten beiden Melanien. Diese müssen also doch die richtigen Zwischenwirte sein, dachte ich. Dazu kam noch eine dunkle Ahnung allmählich: Das Misslingen der Versuche könnte möglicherweise von dem Alter der verwendeten Eier abhängen. Genau derselbe Brüt- und Infectionsversuch möchte nochmals

wiederholt werden, diesmal aber mit den zusammengemischten Sputis von möglichst vielen Personen, denn ich dachte, annehmen zu dürfen, dass es dann darunter doch eine relativ frisch inficierte geben könnte, je mehr Personen mir ihre Sputa hergeben würden. Tatsächlich konnten Sputa von 6 Personen zusammengebracht werden, von denen es aber bei keiner mit Sicherheit constatiert werden konnte, seit wann sie paragonimus-behaftet wären. Die Ahnung schien getroffen zu haben, und ich konnte da 42 Tage lang (von 31. Juli bis 12. September) die Entwickelung der Sporocyste verfolgen. Diese wurde ziemlich gross und beherbergte bereits zwei Zellenhaufen, einen grossen und einen ganz kleinen daneben. Leider waren diesmal die inficierten Wasserschnecken damit alle geworden, ohne dass die Entwickelung der Sporocyste aufzuhören schien.

Endlich, um sicher zu gehen, fütterte ich dann Hunde mit Paragonimus-Flusskrebs und fand, dass die schwer inficierten Hunde unfehlbar zu Grunde gehen, schon in 3 Wochen, bevor die verwüstenden Würmer noch lange nicht alle ihren Bestimmungsort, die Lungen, erreichten, und zwar öfters an der inneren Blutung. Bei einem Hunde konnte ich schliesslich nach etwa 70 Tagen langgesehnter frischer Eier reichlich habhaft werden.

Der Glaube, dass unser Parasit bei den Menschen ziemlich harmlos sei, kann nicht richtig sein. Ich verlor betrübten Herzens mehrere Hunde, musste bei der Fütterung neuer Hunde immmer wieder die Anzahl der Paragonimus-Cysten vermindern, damit mein köstlich Hund mir genügend viel Eier lieferte und doch am Leben blieb. Der drohende Marasmus konnte schwerlich durch die reichliche Fleisch- und Milch-Nahrung abgehalten werden. Von dieser Erfahrung bei den Hunden zu schliessen, ist der Mensch, wenn er sehr viele Paragonimus-Cysten mit Krabben oder Flusskrebsen auf einmal zu sich genommen hat, schon längst tot, bevor die Würmer noch trächtig werden. In diesem Falle ist die klinische Diagnose einfach unmöglich, denn da ist man einzig und allein auf den Nachweis der Eier angewiesen, die aber natürlich zu dieser Zeit weder in den Auswürfen noch in Fäces erwartet werden können.

4) Mit den frischen Eiern ging der Versuch, wie zu erwarten, glatt von statten und ich konnte mich bereits nach 3 Wochen freuen, erste Redien in die Kiemen des Wirtes einwandern zu

sehen. Es war Mitte April, draussen noch ziemlich kalt, so wurden die Eier bei 29° C. gebrütet und weiter mit den ganz jungen Melanien zusammen bei derselben Wärme gehalten, bloss am Tage vor die wärmende Sonne hingestellt.

5) Nun galt es, den Versuch in der guten Zeit nochmals zu wiederholen. Zu diesem Behufe mussten die Melanien lange am Leben erhalten werden. Diese bedürfen zunächst beständig des reinen Wassers, welches auch am besten nicht höher temperiert ist, als 30° C. Und dann der geeigneten Ernährung. Die Melanien sind von Natur lebenszäh, können ziemlich lange ohne besondere Nahrung aushalten. Indessen ist es natürlich auf die Dauer nicht möglich. Schlecht ernährte Tiere werden hydropisch und die bewirteten Paragonimus-Brüten können auch nicht gut gedeihen.

Es fragt sich nun, was ist eigentlich ihre Nahrung. Diese darf das Wasser nicht beschmutzen, in ihrer Heimatstätte fliesst das Bachwasser wild hinab und bleibt stets klar und kühl. Reines Wasser ist also die erste Lebensbedingung. Anfangs wurde das Wasser des kleinen Aquariums täglich gewechselt, später aber lernte ich durch glücklichen Zufall kennen, dass die gemeine Fadenalge, Spirogyra communis wol befähigt ist, als dicke Rasen vor der Sonne schwimmend, das Wasser meines Aquariums genügend rein zu erhalten. Ich brauchte nur ab und zu das verdunstete Wasser nachzugiessen. Nicht zu vergessen war die Sorge, das Aquarium nicht zu lange vor der Sonne liegen zu lassen. Sonst wird das Wasser zu warm. Da leiden die Melanien, und noch mehr, dünkt mich, die Paragonimus-Brüten. Diese gehen nämlich schneller zu Grunde, als ihr Wirt selbst. Als eigentliche Nahrungsmittel wurden keimende Gerste und Soja-Bohne, junge Brassica-Blätter und Cucurbita-Frucht zugeworfen, ganz klein zerschnitten und immer in kleiner Menge. Hiermit konnten die Melanien zwar dürftig, doch auskommen, Rhaphnus-Blätter schienen den Paragonimus-Brüten schädlich zu sein. Die inficierten Melanien leiden mit der Zeit immer mehr an die Ernährung, ihre Schalen zeigen sich, wie zerfressen. Somit sind auch einige alte Schalen der Melania beigegeben, in der Hoffnung, sie könnten doch möglicherweise den leidenden Tieren zum Heil zu nutzen. Eine Sandschicht auf dem Boden des Aquariums diente den Melanien dem zeitweiligen Eingraben. Von besonderer Wichtigkeit ist es, nur wenig Stück Melanien in einem Aquarium zu halten.

Auf diese Weise konnte ich die jungen inficierten Melanien vom Anfang Julis bis zum Ende Novembers beobachten. Täglich wurden 1 oder 2 Stück von ihnen zerdrückt, die Weichteile sorgfältig von den Schalenfragmenten befreit, jene dann in 3 oder 4 Teile zerlegt, jeder Teil auf einem Objectglas mit einem grossen Deckglas versehen und dünn und platt gedrückt und microscopiert. Durch den Zusatz der 10 % Fomalinlösung und den Verschluss der Deckglasränder mit dem Canadabalsam waren die Praeparate auf einige Monate, selten auf Jahre aufzuheben. Aus diesen sind die Photographien angefertigt worden, die auf der Tafel IX. zusammengestellt sind. Leider sind sie nicht scharf genug, deshalb lege ich die Skizzenbilder ergänzend bei.

6) Erklärung zur Tafel IX.

1. Im Ei befindet sich das reife Miracidium. Dieses ist aber zu klein, so dass die ganze Länge des vollgestreckten Tierleibes noch nicht kräftig den Deckel der Schale stemmen kann. Solch ein kleines Miracidium kann in der Regel nicht ausschlüpfen.
2. Miracidium freigeworden, mit zurückgezogenem Rüssel.
3. Sporocyste, kurz nach dem Eindringen.

4.—6. Dieselben grösser geworden. Ein Zellenhaufen tritt in der Mitte auf.

7.—8. Zwei Zellenhaufen, grösser geworden.

9.—10. Eine Redie, beinahe im Werden.
Bis hierher arbeitet stets ein Paar Flammentrichter allein.

11. Junge Redie, eben in Kiemen angelangt. Sie ist charakterisiert durch den mächtigen Pharynx und den daran schliessenden Darm. Sie ist sehr agil.
12. Redien von dem verschiedenen Alter in den Geschlechtsdrüsen. Ihr Darm ist gefüllt mit gelbbrauner Masse.

Meine Verfolgung der Redien in den künstlich inficierten Melanien kam damit zu Ende. Indessen waren mir die Redien verschiedenen Alters in den natürlich inficierten Wasserschnecken schon seit lange her wol bekannt. Da die Sporocyste unseres Parasiten immer nur eine Redie nach der andern gebirt und nicht mehrere zugleich, wie es z. B. die des Schistosomums tut (hier 40, 50 und noch mehr zugleich), so bekommt man in den natürlich

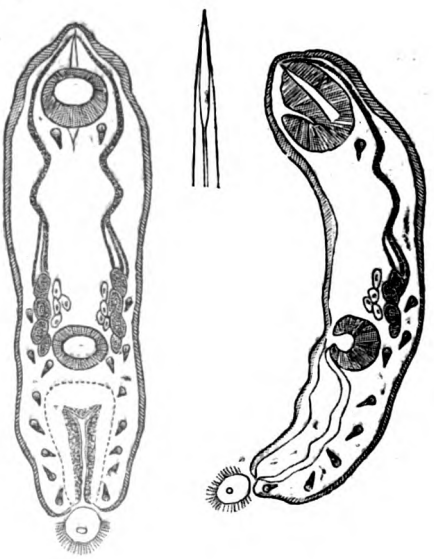
inficierten Melanien fast regelmässig neben den alten grossen Redien mit den vielen reifen Cercarien auch noch zu sehen ganz junge, welche durch oben angeführte Charakteristika gleich beim ersten Blick wiederzuerkennen sind.

7) Auf Tafel X. sind die Redien verschiedenen Alters zusammengestellt nach den Präparaten, welche aus den natürlich inficierten Melanien hergestellt sind.

1. Ganz jung.
2—5. Immer älter.
6—10. Alt, sie beherbergen viele reife Cercarien. C′ freie Cercarie. B sind vergrössert.

Hier sind auch ergänzende Skizzenbilder beigelegt.

8) Die Cercarie (Textfigur) ist charakterisiert durch 1. einen mächtigen Bohrstachel (inwendig hohl) in der Oberlippe des Mundsaugnapfes, welcher grösser ist, als der Bauchsaugnapf; 2. 4 Paar Drüsenzellen mit gewundenen Ausführungsgängen, deren Sekret wol beim Bohrwerk seine Wirkung entfalten dürfte; 3. Zellenhaufenpaar innenseits von Drüsenzellen gelegen, vielleicht bestimmt, spätermal die Cystenbildung zu besorgen; 4. 9 Flammentrichterpaar; 5. ein ganz kleines Schwänzchen, fein bestachelt.



9) Der zweite Zwischenwirt ist bekanntlich 1915 von K. Nakagawa in Geothelphusa obtusipes Stimpson auf der Insel Formosa aufgefunden worden. In Japan tritt Geothelphusa dehaanii, White an ihre Stelle, nebst Eriocheir japonicus, de Haan. Geothelphusae sind ansässige Tiere in den Gebirgstälern, Eriocheir dagegen weite Reisende, vom Meer her kommen sie entlang den Flüssen aufwärts. In Korea dann tritt Astacus japonicus, de Haan (Tafel XI) an die Stelle von Geothelphusa.

10) Auf welche Weise diese Cercarie ihre gepanzerte Wirte erreicht, in sie eindringt, und Cyste bildet, ist mir völlig unbekannt. In der Regel beherbergt sowol Geothelphusa als auch Astacus desto mehr Cysten, je älter sie sind. Ganz junge Astaci, noch paar Monate alt, von etwa 2 cm Körperlänge, können schon inficiert sein, dann sind aber immer nur wenige Cysten da, welche noch klein und dünnwandig sind.

Zum Schlusse gedenke ich in dankbarer Erinnerung an die Herren, ohne welche ich kaum auch das nicht sammeln konnte, was an Wert so herzlich wenig, doch erst durch Ueberwindung ungemein grosser Schwierigkeiten erreicht worden war. Herr Graf Terauchi regte mich so warm und teilnehmend an, Herr Generalarzt S. Matsumoto hatte mir stets mit der brüderlichen Bereitwilligkeit beigestanden, vor allem verdanke ich ihm meinen sorgenfreien Aufenthalt in einem entlegenen armseligen Dörflein im koreanischen Gebirge. Herr R. Koshiro hatte mich regelmässig begleitet auf den Reisen, arbeitete geradezu aufopfernd bei der Materialsammlung.

Fukuoka, den 21. Februar 1922.

Aus dem Ophtalmolog. Institut (Direktor: Prof. Dr. *Yoshiakira Ōnishi*) und dem Hygien. Institut (Direktoren: Prof. Dr. *Keinosuke Miyairi* und Prof. Dr. *Seishu Ogawa*) der Kaiserl. *Kyushu*-Universität zu *Fukuoka Japan.*

Ueber die Ursachen der Phlyktäne nebst tierexperimentellen Beiträgen zur Erforschung der Pathogenese derselben.

von

Dr. med. **Yasutoshi Kuboki.**

(Hierzu Tafel XVII—XXIII)

(*Eingegangen am 1. März, 1922*)

Inhaltsübersicht.

I. Teil. Name und Begriff der Phlyktäne.
II. Teil. Ziel dieser Arbeit.
III. Teil. Kritische Uebersicht über die Literatur bezgl. der Ursachen der Phlyktäne.
IV. Teil. Beziehungen der Phlyktäne zu Alter, Geschlecht und Rasse, sowie über die Beziehungen der Tuberkulose zu Alter, Geschlecht und Rasse der Phlyktänepatienten.
V. Teil. Tierexperimente.
Abschnitt 1) Experimente an tuberkulösen Tieren.
a) Methodik der Infektion der Tuberkulose auf die Versuchstiere.
b) Anzahl der tuberkulös infizierten Tiere.
c) Uebertragung bezw. Einträufelung der reinkultivierten Bakterien oder ihrer Vaccine.
d) Versuche mit physikalischen oder chemischen Reizen.
Abschnitt 2) Versuche an tuberkulinisierten Tieren.
a) Methode der Injektion des Alt-Tuberkulins und No. der infizierten Tiere.
b) Einträufelung der Bakterien und ihrer Gifte.
Abschnitt 3) Versuche an erblich mit Tuberkulose belasteten Tieren.
„ 4) Hungerversuche.
„ 5) Versuche an künstlich anämischen Tieren.
„ 6) Versuche an gesunden Tieren.

Abschnitt 7) Tabellarische Uebersicht über positiv ausgefallene Phlyktänefälle.
„ 8) Pathologische Anatomie der experimentell erzeugten phlyktänenähnlichen Gebilde.
VI. Teil. Epikrise inbezug auf die Aetiologie der menschlichen Phlyktäne auf Grund meiner Tierversuche.
VII. Teil. Zusammenfassung der Ergebnisse meiner Arbeit.
Erklärung der Tafeln.
Literaturverzeichnis.

I. Teil.

Name und Begriff der Phlyktäne.

Für die Phlyktäne sind in der Literatur seit den ältesten Zeiten die verschiedensten Bezeichnungen gebräuchlich. Ganz abgesehen von den zahlreichen Namen, die sich für die atypischen Formen in der Literatur finden, will ich hier nur kurz die Bezeichnungen wiederholen, die in Gebrauch sind, seitdem unsere pathologisch-anatomischen Kenntnisse durch die Arbeit von Iwanoff (1869) in dieser Hinsicht klarer wurden. Diese Bezeichnungen sind: Conjunctivitis, Keratitis bezw. Keratoconjunctivitis phlyctaenulosa (sive phlyctaenularis), lymphatica, eczematosa, pustulosa, scrophulosa, exanthemica; Herpes conjunctivae (sive ciliaris) Stellwag, Eczema conjunctivae Horst, Conjonctivite impetigineuse Morax, Phlyktäne, Ophthalmia phlyktänulosa, strumous ophthalmia.

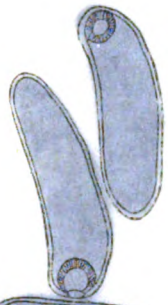
Gewöhnlich versteht man unter Ophtalmia scrophulosa (sive eczematosa) ausser der sogenannten Keratoconjunctivitis eczematosa auch Blepharitis, Pannus scrophulosus und Keratitis superficialis (Randkeratitis). Guttmann (82) geht noch weiter und schliesst unter der Bezeichnung Keratoconjunctivitis eczematosa nicht nur Phlyktäne, sondern auch Keratitis superficialis, Keratitis follicularis, Pannus scrophulosus und den sog. eczematösen Katarrh ein. Dohme (58) dagegen versteht unter "scrophulösen Augenerkrankungen" nur phlyktänuläre Keratoconjunctivitis. Ball (21) und Turner (190) sehen hinwieder in der Bezeichnung "phylyctenular ophtalmia" ein Synonym der Phlyktäne.

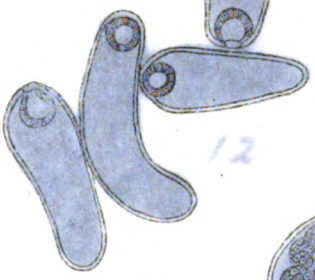
Es sind nun aber nicht nur die Bezeichnungen ganz verschieden gewählt, sondern es ist auch die Bedeutung des Wortes, je

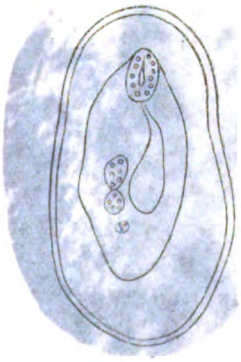
1.

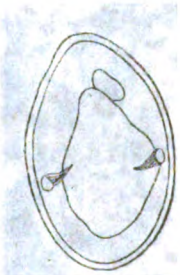
UNIV. OF
CALIFORNIA

2.





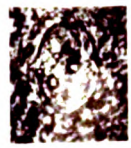




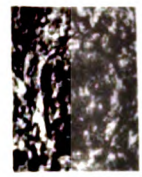
1

2

3

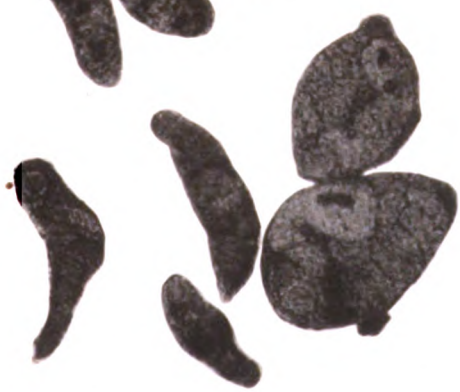

4

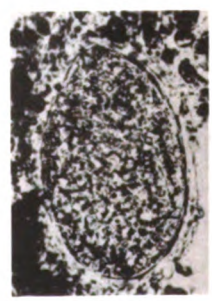
5


6

12

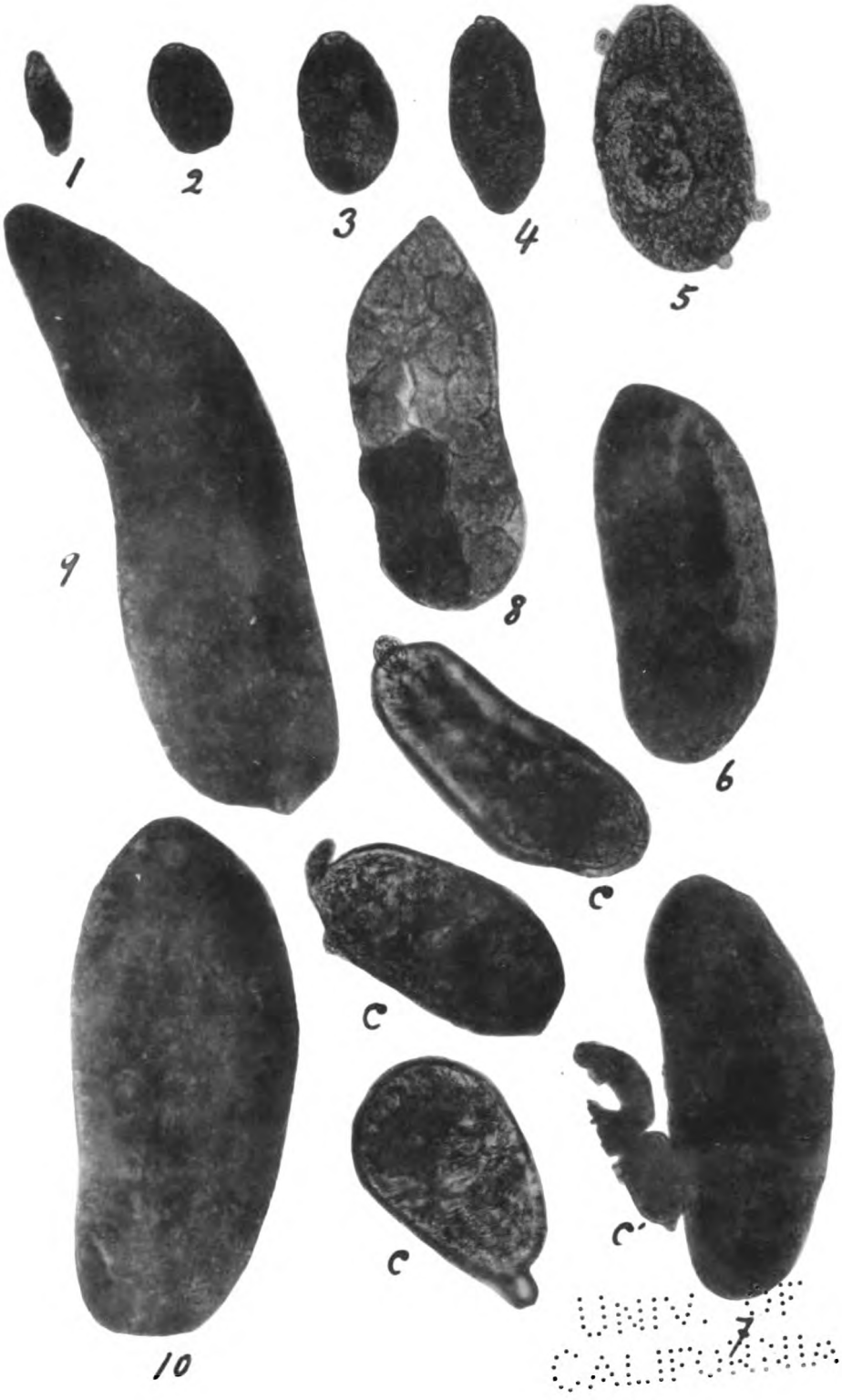
7




8

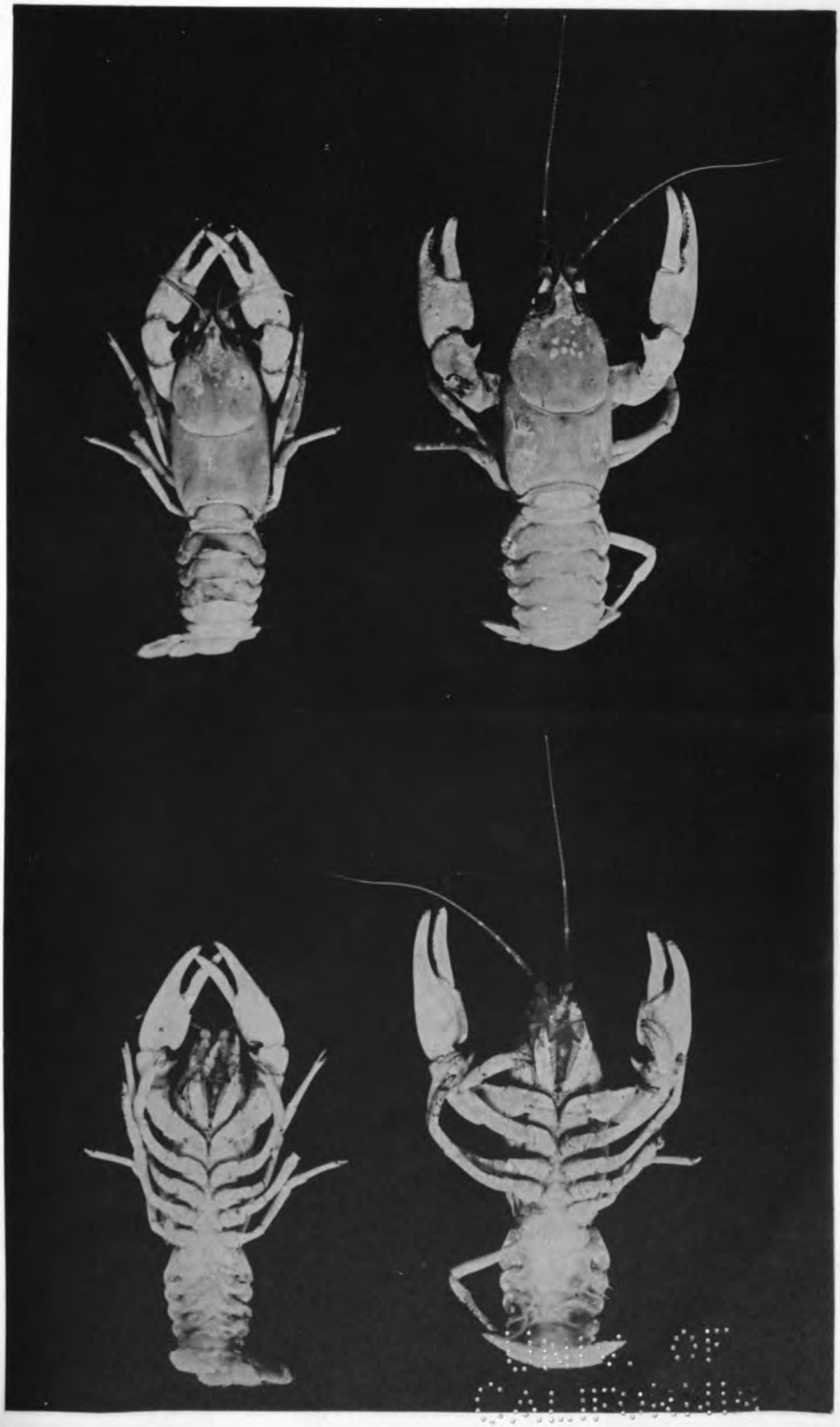
11 10 9

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10



UNIV. OF CALIFORNIA

Tafel XI.



(From the Anatomical Institute of the *Kyushu* Imperial University, *Fukuoka, Japan.*)

On the Arrangement of the Chondriosomes in the Glandular Cells. (A Contribution to the Origin of the Chondriosomes and their Significance)

(Preliminary note)

by

Masawo Ishisawa, M. D.

(Plate XII and XIII)

(*Received for publication, Feb. 27, 1922*)

The chondriosomes in the typical glandular cells are, generally speaking, arranged very regularly in the basal part of cell, far from the functional surface, parallel with the longitudinal axis of cell.

In the course of my study on the chondriosomes in the hepatic cells of the pig, I was able to prove the same regularity of arrangement, even in the hepatic cells of Mammalia, which has hitherto been held as irregular.

En résumé :—

1) The chondriosomes in the hepatic cells of Mammalia are, as has already been shown by N. Sjöbring and A. Policard, arranged very irregularly, and are found more closely around the nucleus. (Fig. 1.) The same findings have recently been reported by S. Saguchi in the pancreatic cells of the frog. I am of the same opinion with N. Sjöbring that the irregularity in arrangement should only be explained by attributing the irregularity to the structural complicity of the hepatic cells of Mammalia, which have so many functional surfaces.

2) I have further noticed that the chondriosomes of the cells in the peripheral part of the hepatic lobule are arranged regularly, although not very clear. (Fig. 2.) This is due to the fact that the cells in that part resemble in their histological structure to the typical glandular cells, in contrast to those in the inner part of the hepatic lobule.

3) To elucidate these relations the embryological study is very important. At an early period of development, the lumen of the bile capillaries of pig are surrounded by three to five hepatic cells, and their relations are quite similar to those of the bile capillaries of the Anura etc. or to the secretory canaliculi of other typical glands, and the arrangement of the chondriosomes is similar to, and extremely regular as, those in the typical glandular cells. (Fig. 3.) With the advance of development every hepatic cell in the liver increases in number of the functional surfaces, until it reaches its maximum, when the animal is full grown. With this change of histological structure, the arrangement of the chondriosomes becomes very irregular.

4) In the comparative study of cells in the liver of frog and toad, which was carried out with the presumption that the arrangement of the chondriosomes in the hepatic cells of animals of the similar structure with the other typical glandular cells might be of the same regular one, I have noticed another very interesting fact. The fact is that, within the cells of the part designated as "Zellplatte" after Braus, the arrangement of the chondriosomes is very irregular (Fig. 5.) In the other parts, on the contrary, the arrangement is very regular as in typical glandular cells. (Fig. 4.) Considering that there is no striking difference of structure between these two parts of liver, excepting that there are many functional surfaces in the cells of the part of "Zellplatte," it may be said that the arrangement of the chondriosomes is determined by the structure of cells as well as by their functions.

It may be seen, therefore, that the above morphological principle, controlling all the arrangement of the chondriosomes in the glandular cells, shows a fact that the chondriosomes have a subordinate relation to the structure and function of cells. This, I maintain, is an important factor in determining the true signific-

ance of chondriosomes. Again, as to the reason why the chondriosomes exist crowding together in the basal part of the glandular cells, we must, I presume, consider first of all the situation of nucleus. The difference between the arrangement of the chondriosomes in these two kinds of glandular cells may easily be seen, if we look at the fact that the nucleus is situated near the basal membrane in the case of the typical glandular cells, while it is placed in the middle part in the case of the hepatic cells of Mammalia. Besides these, this explanation implies the existence of some relation (probably a genetic one) between the chondriosomes and the nucleus.

It is indeed very interesting to remark here that we come across lately often with a number of works which insist strongly that there is a direct, genetic relation between the above two constituents of the cell (the nucleus and the chondriosomes)—the view which is quite contrary to that prevailed to the present day. (e. g. A. Policard; A. Alexeieff; K. E. Schreiner; S. Saguchi etc.) Nevertheless, I shall not here enter into detail, leaving the full discussion in future.

In bringing this note to a close I wish to thank very cordially Professors R. Oyama, T. Sakurai and T. Shindo for their valuable and kind guidance.

BIBLIOGRAPHY.

Alexcieff, A. 1917 Mitochondries et rôle morphogene du noyau. Compt. rend. Soc. de biol. Paris.

Ishisawa, M. 1919 Sur les chondriosomes dans les cellules hépatiques de l'embryons des cochons. Fukuoka-Ikwadaigaku-Zasshi, Fukuoka, Japon. T. 12.

Policard, A. 1909 Notes histophysiologiques sur la cellule hépatique.
1) Les formations filamenteuses de la cellule hépatique de la grenouille, modifications pendant la digéstion. Compt. rend. Soc. de biol. Paris.

Policard, A. 1909 Notes histophysiologiques sur la cellule hépatique.
2) Sur certaines formations colorables par l'hématoxyline férrique dans la cellule hépatique des Mammifères. Compt. rend. Soc. de biol. Paris.

Policard, A. 1912 Attitudes fonctionelles du chondriome de la cellule hépatique. Rapports des chondriomes et du noyau. Compt. rend. Soc. de biol. Paris.

Saguchi, S. 1920 Studies on the glandular cells of the frog's pancreas. The Americ. Journ. of Anat. Vol. 26.

Schreiner, K. E. 1915 Ueber Kern- und Plasmaveränderungen in Fettzellen während des Fettansatzes. Anat. Anzeiger Bd. 48.

Sjöbring, N. 1900 Ueber das Formol als Fixierungsflüssigkeit. Allgemeines über den Bau der lebenden Zelle. Anat. Anzeiger Bd. 17.

EXPLANATION OF FIGURES.

The photo-micrographs were made with a Zeiss apochromatic 3-mm. oil-immersion objective, N. A. 1,4 and a compensating eyepiece 8.

Fig. 1. A section of the liver of pig. Fixation: Formaline after Sjöbring. Staining: Iron-alum-haematoxylin. 1200 X.

Fig. 2. A section of the liver of pig. Fixation: Formaline after Sjöbring. Staining: Iron-alum-haematoxylin. 1500 X.

Fig. 3. A section of the liver of an pig embryo. Fixation: Formaline after Sjöbring. Staining: Iron-alum-haematoxylin. 1500 X.

Fig. 4. A section of the liver of frog. Fixation: Regaud's fluid. Staining: Acid-fuchsine and methylgreen after Bensley. 1200 X.

Fig. 5. A section of the liver of frog. Fixation: Regaud's Fluid. Staining: Acid-fuchsine and methylgreen after Bensley. 1200 X.

* The chondriosomes are devided into two groups, and each s tending towards its different capillary lumen.

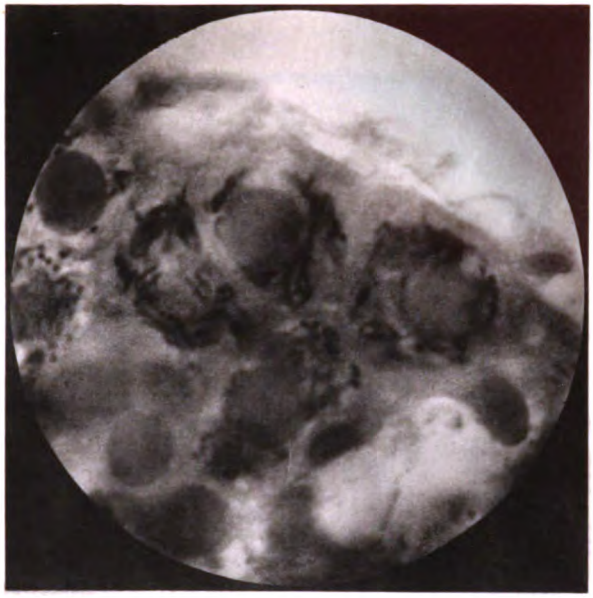


Fig. 1.

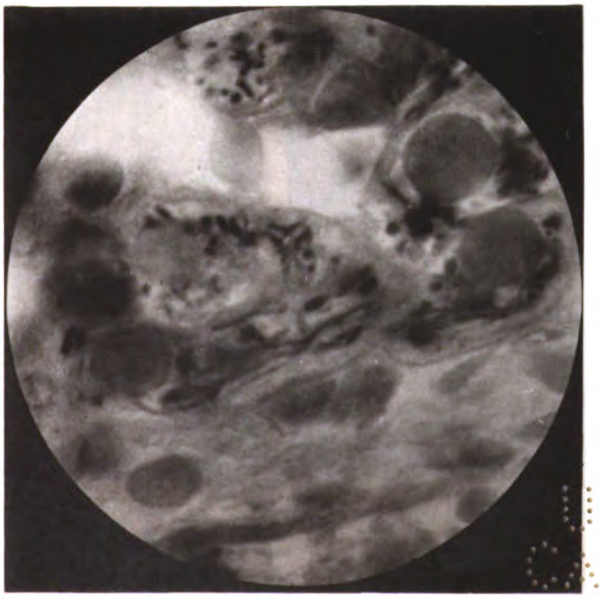
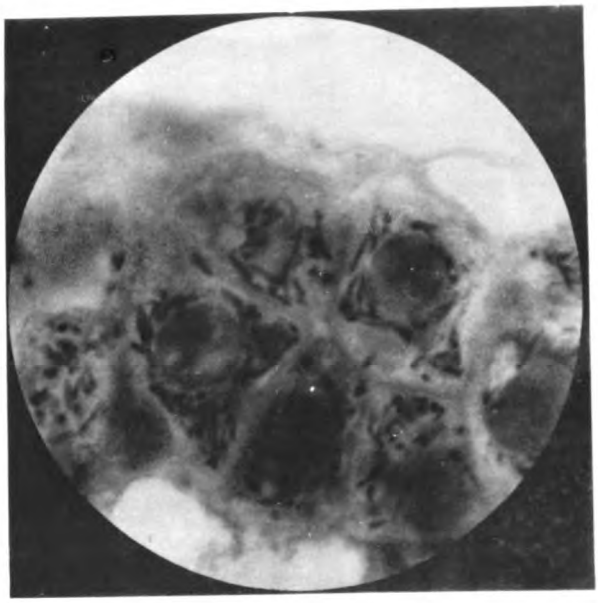


Fig. 2.

UNIV. OF CALIFORNIA

Fig. 3.



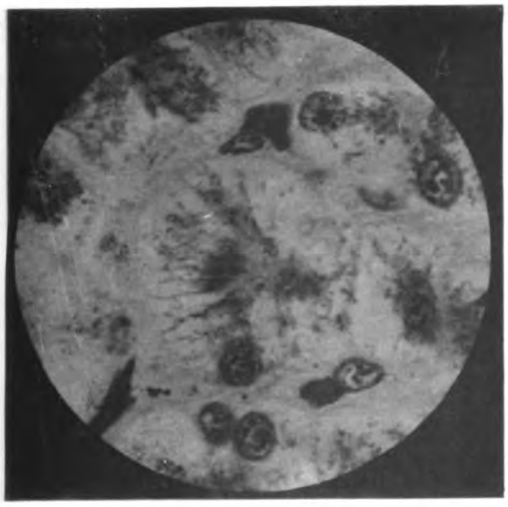


Fig. 4.

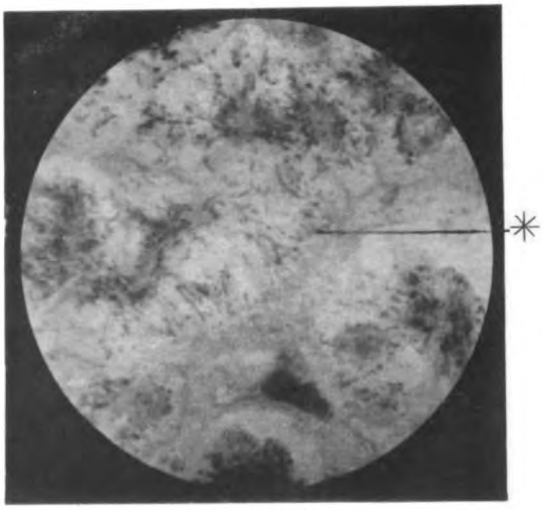


Fig. 5.

Aus dem Physiolog. Institut der Kaiserl. *Kyushu*-Universität
zu *Fukuoka, Japan.*

Ueber die Ta-Zacke des Vorhofelektrogramm's.

von

Dr. med. **Sadae Ono** und Prof. Dr. **Makoto Ishihara.**

(Hierzu Tafel XIV—XVI)

(*Eingegangen am 28. Febr. 1922.*)

Es ist bereits von einigen anderen Autoren an verschiedenem Material gezeigt worden, daß eine dem Ventrikel-T ähnliche Schwankung auch im Vorhofelektrogramm auftritt, so z. B. am Froschherzen von Straub, Hering und Eiger, am Schildkrötenherzen von Noyons und am Aalherzen von Bakker; Hering hat sie als die Ta-Zacke bezeichnet. Nach Eiger ist nun diese Schwankung nicht nur am Vorhof, sondern auch am Sinus venosus und Bulbus aortae zu beobachten, wenn man diese Herzabteilungen von den übrigen isoliert. Vereinzelt wurde die gleiche Beobachtung einer solchen Vorhofzacke auch am Säugetierherzen gemacht, so von Samojloff, Zbysewski und Hering, dagegen anscheinend noch nicht an menschlichen Elektrokardiogrammen. Wir haben nun eine als Ta zu deutende Schwankung auch an einigen unserer menschlichen Elektrokardiogrammen beobachten können. Weiterhin haben wir einige Untersuchungen über das Vorhofelektrogramm des Krötenherzens angestellt. Zu unseren Untersuchungen bedienten wir uns des Edelmann'schen großen Saitengalvanometers. Unsere Untersuchungsergebnisse seien in Folgendem kurz mitgeteilt.

Am Krötenherzen wurde zunächst je eine Ligatur innerhalb des Venensinus und dicht oberhalb der Atrioventrikulargrenze angelegt, dann wurde es dicht ausserhalb der beiden Ligaturen durchschnitten. Der so isolierte Vorhof mit einem Teile des

Venensinus wurde alsdann auf eine Glasplatte gelegt und durch Anziehen der Fäden an beiden Enden mäßig gespannt. Zwei Punkte dieses Vorhofes wurden alsdann mittels unpolarisierbarer Elektroden mit dem Galvanometer verbunden und in einigen Fällen wurde auch die Kontraktion des Vorhofes mittels eines Suspensionshebels zugleich mit dem Elektrogramm registriert.

Das so aufgenommene Elektrogramm zeigte jedesmal ein dem Elektrokardiogramm des ganzen Herzens sehr ähnliches Bild. Es trat nämlich zunächst eine kleine Schwankung auf, die aber zeitlich der Kontraktion des Venensinus entsprach und deshalb als der Sinus-Erregung angehörend betrachtet werden muss. Dann folgen die beiden dem Vorhofe selbst angehörenden Schwankungen, von denen die erste sowohl zeitlich, als auch der Form nach genau dem bekannten P entsprach, während die zweite meist positiv, manchmal aber auch negativ oder diphasisch ausfiel und ihrer Lage und flachen Form nach dem Ventrikel-T ähnelte. Hierzu diene Fig. 1 A als Beispiel.

Dasselbe Vorhofelektrogramm erhielten wir auch am ganzen Krötenherzen bei verlängertem P-R-Intervall, Dissoziation oder Ventrikelstillstand. Fig. 2 z.B. stammt von einem in situ blossgelegten Krötenherzen, abgeleitet von einer oberen und unteren Partie des Vorhofes und zwar wurde A während einer spontan aufgetretenen Dissoziation und B nach Eintreten des Ventrikelstillstandes aufgenommen.

Manchmal kann die flache zweite Vorhofzacke unmittelbar vom absteigenden Schenkel des P, beinahe bevor dieser die Nulllinie erreicht, beginnen, wie das aus Fig. 3 A und Fig. 4 A ersichtlich ist, welche kurze Zeit nach Fertigstellung des Vorhofpräparates aufgenommen wurden, und ebenso in der Fig. 2 C, welche nach Aufnahme der Fig. 2 B und zwar nach Wegschneidung des stillstehenden Ventrikels erhalten wurde. Diese abweichende Form geht aber ganz allmählich in die obenerwähnte gewöhnliche über, wie sich das in den Fig. 3 und 4 zeigt.

Die zweite Vorhofzacke weiterhin wird stärker durch Temperaturveränderungen beeinflußt, als die erste, d.h. P. Dazu ein Beispiel: Fig. 4 stammt von einem isolierten Vorhof und zwar wurde zuerst A aufgenommen, dann B nach 30 Minuten und C nach weiteren 60 Minuten (bei Zimmertemperatur 23° C., Schlagfrequenz 20 p. M.). Dann wurde das Präparat mit kalter Ringer-

Lösung (2-3° C) abgespült und gleich darauf elektrographisch registriert, woraus sich D (Schlagfrequenz 11 p. M.) ergab. Nach der alsdann folgenden Abspülung mit warmer Ringer-Lösung (35° C) wurde E erhalten (Schlagfrequenz 55 p. M.).

Man sieht also, dass die zweite Vorhofzacke viel leichter veränderlich ist als die erste P-Zacke. Dasselbe Verhalten zeigt bekanntlich auch das Ventrikel-T gegenüber dem QRS. Jene kann also wohl als eine diesem homologe Schwankung nicht nur wegen der Aehnlichkeit im Aussehen, sondern auch wegen der Uebereinstimmung in der leichten Veränderlichkeit betrachtet werden, sodass die von Hering gewählte Bezeichnung Ta zu Recht besteht.

Diese Ta-Zacke tritt nun ebenso deutlich auch dann auf, wenn der linke Vorhof gänzlich von dem isolierten Vorhof-Präparat weggeschnitten wird. Als Beispiel hierzu sei die Fig. 5 vorgeführt, von der A und B vor, C nach der Operation registriert wurden. Der zurückgebliebene rechte Vorhof wurde weiter sorgfältig von beiden Seiten und zwar möglichst parallel der Faserrichtung abgeschmälert, sodass ein schmaler Streifen entsteht, der sich ungefähr 2 mm breit und 15-30 mm lang vom Venensinus zur Atrioventriculargrenze hinzieht. Ein solcher Vorhofstreifen, der wegen des Zurückbleibens des Sinus noch spontan rhythmisch schlägt, ergibt ebenso deutlich die Ta-Zacke, wie es aus Fig. 1 B und Fig. 6 A und B ersichtlich ist.

Ein solches Vorhofstreifenpräparat wurde weiter künstlich mit einem Oeffnungsinduktionsschlag gereizt, indem die zur Ableitung dienenden unpolarisierbaren Elektroden näher der Mitte des Streifens gerückt und eine kleine Platinelektrode zur Reizung entweder auf das sinusseitige oder das ventrikelseitige Ende des Streifens ausserhalb der Ableitungselektroden angelegt wurden. Im ersteren Fall, d. h. bei sinusseitiger Reizung, wo die Erregung von oben nach unten, wie bei der spontanen Kontraktion, verläuft, verhielt sich nun das Elektrogramm der so hervorgerufenen Extrasytole gleich demjenigen der spontanen Systole. Im letzteren Fall, d. h. bei ventrikel-seitiger Reizung, bei der die Erregung im Gegensatz zu der spontanen Systole von unten nach oben verläuft, war das P des extrasystolischen Elektrogramms dem normalen P entgegengesetzt, während merkwürdigerweise ein solcher Unterschied an der Ta-Zacke nicht zu beobachten war und diese derjenigen der

spontanen Systole ganz gleich erschien. Als Beispiel sei Fig. 7 vorgeführt. In A sieht man 2 Extrasystolen (x) durch sinus-seitige Reizung erzeugt und in B eine solche (x) durch ventrikel-seitige. Später wurde in demselben Vorhofstreifenpräparat der Sinusteil abgeklemmt und wenn dieser nicht mehr spontan schlagende Streifen sinus- bezw. ventrikelseitig gereizt wurde, so entstand die Kurve C bezw. D. Hier sieht man auch, dass P in diesen beiden Kurven entgegengesetzt gerichtet erscheint, was aber mit dem Ta nicht der Fall ist. Aehnliches wurde auch an dem Ventrikel-T bei künstlicher Reizung des Ventrikels nach Samojloff beobachtet.

Es sei hier hinzugefügt, dass das Sinus-Elektrogramm rein hervortritt, wenn die sino-auriculäre Grenze an dem Vorhofstreifen-Präparat abgeklemmt und der Vorhof so zum Stillstand gebracht wird, und zwar geschieht das auch ohne Verlagerung der Ableitungselektroden. Die Fig. 6 C bietet hierzu ein Beispiel. Aus ihr ist zu ersehen dass auch das Sinuselektrogramm aus einer zunächst auftretenden steilen und einer nachfolgenden flachen Schwankung besteht.

Wir konnten ferner das Vorhandensein einer als Ta zu deutenden Zacke ebenso an Hundeherzen bei Ventrikelstillstand oder Dissoziation feststellen. Unter Morphin-Chloroform-Narkose wurde das Herz blossgelegt und der Herzstrom von 2 Punkten des rechten Vorhofes abgeleitet. Die Fig. 8 stammt von einem Hunde, an welchem der Ventrikel bald nach der Blosslegung aufhörte zu schlagen, während der Vorhof noch kräftig kontrahierte, und zwar wurde B 5 Minuten nach A aufgenommen. Man sieht hier einer steilen Schwankung, zweifellos P, eine zweite flache, positive oder negative folgen, welche wohl nicht anders als „Ta" gedeutet werden kann. Bei indirekter Ableitung kann man natürlich nicht erwarten, dass diese Zacke so deutlich wie bei direkter Ableitung auftritt. Trotzdem konnten wir eine solche bei Dissociation durch Vagusreizung konstatieren. Als Beispiel diene Fig. 9. Es sei hier bemerkt, dass die bisher vorgeführten Figuren, also 1-9, auf ½ der Originale verkleinert sind, während die nunmehr folgenden, also 10-12, in den ursprünglichen Grössenverhältnissen wiedergegeben wurden.

Wie oben erwähnt ist in der Literatur bisher noch von Keinem eine solche Ta-Zacke an menschlichen Elektrokardiogrammen

mitgeteilt worden. Wenn eine solche wirklich vorhanden sein sollte, so müsste sie nur schwach angedeutet und schwer zu erkennen sein, da hier direkte Ableitung nicht anwendbar ist; ausserdem würde sie gewöhnlich von der bald dem P folgenden QRS-Zacke verdeckt werden. Deswegen würde sie am ehesten sichtbar sein bei Dissoziation, Ventrikelsystolenausfall u. a., in denen der Vorhof isoliert kontrahiert und seiner Systole nicht gleich eine Ventrikelsystole folgt. Tatsächlich konnten wir in mehreren derartigen Fällen eine wenn auch schwache, so doch deutlich erkennbare Schwankung feststellen, die nicht anders als das Ta gedeutet werden kann. Als Beispiele hierzu seien hier 3 Fälle wiedergegeben. Fig. 10 stammt von einem Fall vollständiger Dissoziation; A und B wurden in der 2. bezw. 3. Ableitung aufgenommen. Man kann hier eine flache, dem P folgende Erhebung sehen. In der ersten Ableitung, in der alle Zacken kleiner auftraten, konnte eine solche nicht festgestellt werden. Fig. 11 stammt von einem anderen Falle vollständiger Dissoziation und zwar A in der 2. und B in der 3. Ableitung; auch hier folgt dem diaphasischen P eine flache Erhebung. Fig. 12 stammt von einem Falle periodischer Extremitätenlähmung, an welchem das Aschner'sche Phänomen deutlich beobachtet wurde. Das hier vorgeführte Kurvenstück entspricht dem Stadium gleich nach Entlassen des Druckes auf das Auge. Man sieht ein isoliertes P, von einer flachen Zacke gefolgt, zwischen 2 Ventrikelschwankungen. Alle diese flachen Erhebungen können doch wohl nicht anders als das Ta gedeutet werden. Aug. Hoffmann schreibt, dass er niemals eine solche Ta-Zacke an Fällen von Dissoziation bei Menschen gesehen hat. Das könnte damit erklärt werden, dass er sich einer schwächeren Empfindlichkeit des Galvanometers bediente als wir.

Uns scheint nach alle dem kein Zweifel an der Berechtigung der Annahme, dass die Ta-Zacke nicht nur an Kaltblüterherzen, sondern auch an Säugetier- und Menschenherzen festgestellt und als ein normaler Bestandteil des Vorhof-Elektrogramms angesehen werden kann, der aber wegen seiner bescheidenen Grösse bei indirekter Ableitung des Herzstromes schwer erkennbar ist und auch leicht von der mächtigen Ventrikelschwankung verdeckt wird.

Was nun das Wesen dieser Ta-Zacke anlangt, so zeigt sich

aus unserem oben erwähnten Befunde am Krötenvorhofstreifen, dass sie nicht vom beutelartigen Bau des Vorhofs, auch nicht von der Interferenz der Erregung bedingt ist, sondern wahrscheinlich ihren Grund in einer speziellen Eigenschaft des Herzmuskels hat, weil sie nicht minder deutlich an einem sehr schmalen Streifen, als am ganzen Vorhof auftritt. Weiterhin weist die Tatsache, dass die Form dieser Zacke bei künstlicher Reizung des Vorhofstreifens unabhängig von der Richtung der Erregungsleitung ist, darauf hin, dass diese Zacke sich ursächlich von dem P unterscheidet und nicht als ein unmittelbarer Ausdruck der Erregung und Erregungsleitung, sondern wahrscheinlich als ein Zeichen irgend eines sekundär durch Erregung verursachten Vorganges betrachtet werden muss. Von mancher Seite wurde schon Aehnliches über das Ventrikel-T ausgesprochen (Straub, Eiger, Seemann, Aug. Hoffmann, Samojloff u. A.), obwohl genaueres darüber noch nicht feststeht und unter den verschiedenen Autoren über die Einzelheiten noch gar keine Einigkeit erzielt worden ist. Da nun die Ta-Zacke als eine durchaus dem Ventrikel-T analoge Schwankung betrachtet werden muss, so könnten unsere hier mitgeteilten Befunde auch als eine Stütze für diese Anschauung über das Ventrikel-T dienen.

Zusammenfassung:

1) Die Ta-Zacke ist als ein normaler Bestandteil des Vorhofelektrogramms nicht nur des Kaltblüter-, sondern auch des Säugetier- und Menschenherzen anzusehen.

2) Die Ta-Zacke ist nicht ein unmittelbarer Ausdruck der Erregung und Erregungsleitung, sondern wahrscheinlich ein Zeichen eines secundär durch diese verursachten Vorganges an der Vorhofmuskelzelle.

Erklärung der Figuren.

Fig. 1 bis 9 sind verkleinert auf ½ der Originale. Zeitmarke je 0.2 Sec.

Fig. 1. A. Electrogramm eines isolierten Krötenvorhofs.
B. Dasselbe eines aus demselben Präparat hergestellten Vorhofstreifens (2 mm breit, 27 mm lang). 1 mv = 15 mm, Febr., 1920.

Fig. 2. A. Electrogramm eines herausgeschnittenen ganzen Herzens während der Dissociation.
B. Dasselbe nach Eintritt des Ventrikelstillstandes.
C. Dasselbe kurze Zeit nach Wegschneiden des Ventrikels.
1 mv = 9 mm, März, 1920.

Fig. 3. Krötenvorhof isoliert herausgeschnitten 9.50 a.m.
A. Electrogramm desselben 10.10 a.m.
B. Dasselbe 10.50 a.m.
C. Dasselbe 12.00 a.m. 1 mv = 15 mm, März, 1920.

Fig. 4. Krötenvorhof isoliert herausgeschnitten 10.20 a.m.
A. Electrogramm desselben 10.30 a.m.
B. Dasselbe 11.00 a.m.
C. Dasselbe 12.00 a.m.
D. Dasselbe 0.07 p.m. (abgekühlt), unten Atriomyogramm.
E. Dasselbe 0.11 p.m. (erwärmt), unten Atriomyogramm.
1 mv = 10 mm. März, 1920.

Fig. 5. Krötenvorhof isoliert herausgeschnitten 2.50 p.m.
A. Electrogramm desselben 3.07 p.m.
B. Dasselbe 4.15 p.m., dann 6.07 p.m. linker Vorhof weggeschnitten
C. Dasselbe des zurückgebliebenen rechten Vorhofs 6.15 p.m.
1 mv = 15 mm, März, 1920.

Fig. 6. Vorhofstreifen hergestellt 10.00 a.m.
A. Electrogramm desselben 10.10 a.m.
B. Dasselbe 10.23 a.m.
C. Dasselbe 10.25 a.m. nach Abklemmung des Sinus.
1 mv = 15 mm, März, 1920.

Fig. 7. Electrogramme eines Vorhofstreifens.
A. x = Extrasystole durch sinusseitige Reizung.
B. x = Extrasystole durch ventrikelseitige Reizung.
C. Sinus abgeklemmt, wiederholt sinusseitig gereizt.
D. wie C, aber ventrikelseitig gereizt. 1 mv = 10 mm, Juli, 1920.

Fig. 8. Hundeherz blossgelegt, Herzbeutel eröffnet 1.30 p.m., Electroden auf den rechten Vorhof in der Nähe des Sinus gelegt.
A. Electrogramm desselben 1.50 p.m.
B. Dasselbe 1.55 p.m. 1 mv = 10 mm, April, 1920.

Fig. 9. Electrocardiogramm eines Hundes in der 2. Ableitung während der Dissociation 2 : 1 durch Vagusreizung. 1 mv = 15 mm, April, 1920.

Fig. 10. Electrocardiogramm eines 59 j. Mannes, vollst. Dissociation.
A. in der 2. Ableitung.
B. in der 3. Ableitung. 1 mv = 20 mm, Febr., 1911.

Fig. 11. Electrocardiogramm eines 49 j. Mannes, vollst. Dissociation.
A. in der 2. Ableitung.

B. in der 3. Ableitung. 2 mv = 20 mm, Febr., 1911.

Fig. 12. Electrocardiogram eines 22 j. Mannes, period. Extrem.-Lähmung, in der 2. Ableitung, gleich nach Entlassen des Drucks aufs Auge. 1 mv = 10 mm, Febr., 1917.

Litteraturverzeichniss.

1) Bakker, Analyse d. Electrocardiogramms auf Grund von am Aalherzen ausgeführten Untersuchungen. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 59, 1912, Centralbl. f. Physiol. Bd. 26, 1912.

2) Eiger, Die physiolog. Grundlagen der Electrocardiographie, Pflüger's Archiv Bd. 151, 1913.

3) Ganter, Zur Analyse d. Electrocardiogramms, Deutsch. Arch. f. klin. Medicin, Bd. 112, 1913.

4) Hering, Ueber d. Finalschwankung (Ta-zacke) d. Vorhofelectrogramms, Pflüger's Archiv, Bd. 144, 1912.

5) Hoffmann, Die Electrographie als Untersuchungsmethode d. Herzens u. ihre Ergebnisse, 1914.

6) Klewitz, Ueber d. T-zacke am stillstehenden Herzen, Zeitschr. f. Biol g. Bd. 67, 1917.

7) Meakins, Experimental heartblock with atrioventricularrhythm, Heart 5, 1914.

8) Noyons, Communications about the electrogram of the atrium cordis, Onderzoekingen gerd. in het physiol. Laborat. d. Utrechtsche Hoogeschool XI, 1910

9) Samojloff, Weitere Beiträge z. Electrophysiologie d. Herzens, Pflüger's Archiv Bd. 135, 1910.

10) Seemann, Electrocardiogrammstudien am Froschherzen, Zeitschr. f. Biolog. Bd. 59, 1910.

11) Straub, Zur Analyse d. Electrocardiogramms usw. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 53, 1910.

12) Zbyszewski, Beobachtungen am Electrocardiogramm d. isoliert. Herzens, polnisch 1911 (citiert n. Eiger).

Fig. 1

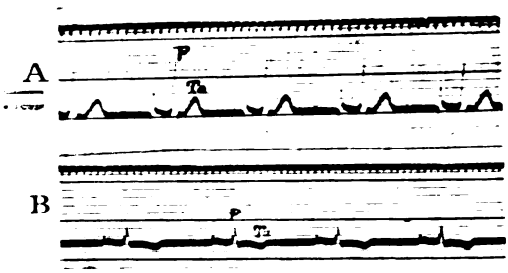


Fig. 2

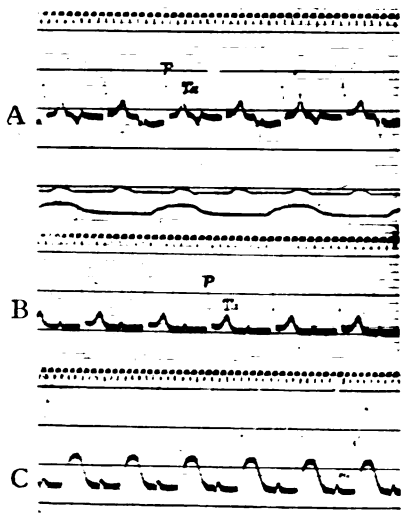


Fig. 3

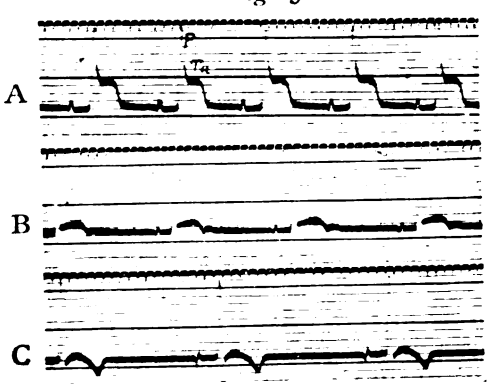


Fig. 4

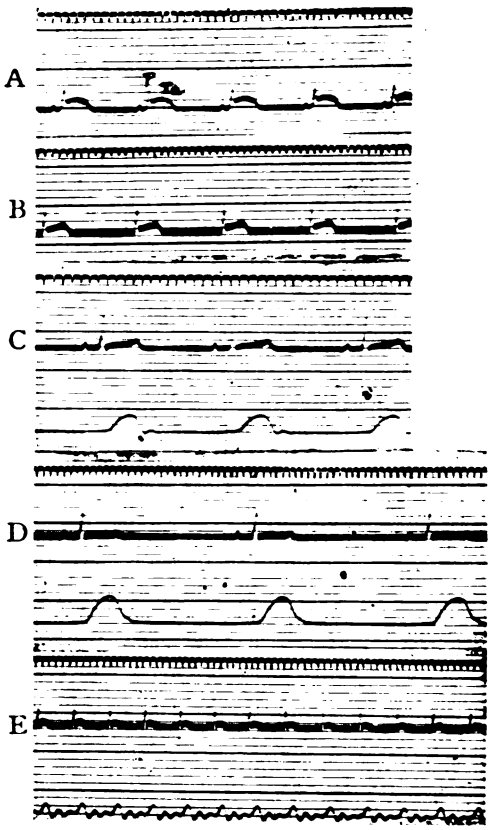
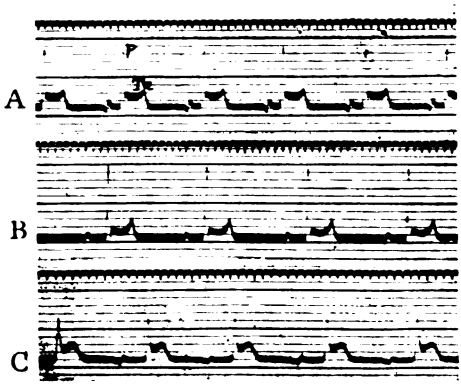


Fig. 5



UNIV. OF

Fig. 1

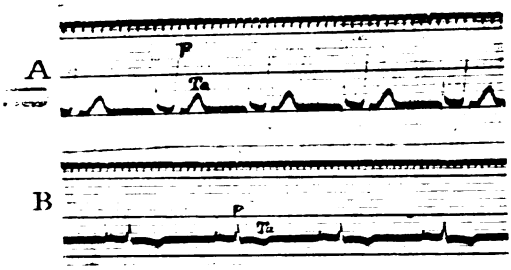


Fig. 2

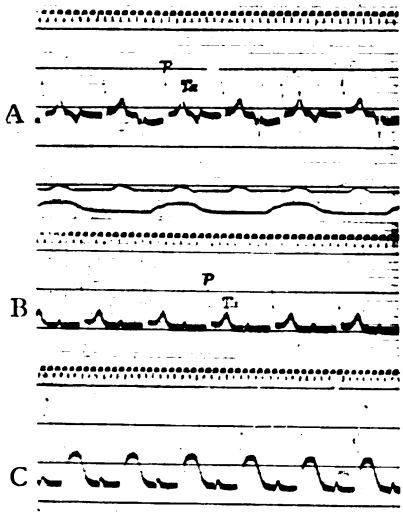


Fig. 3

Fig. 4

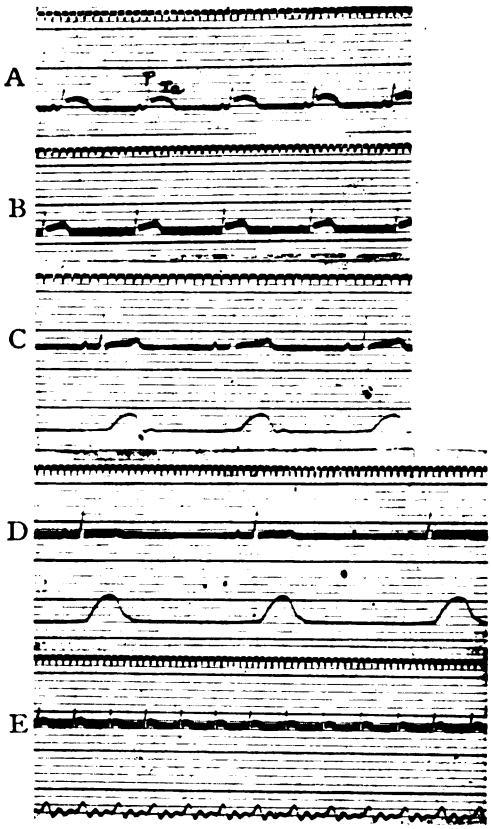
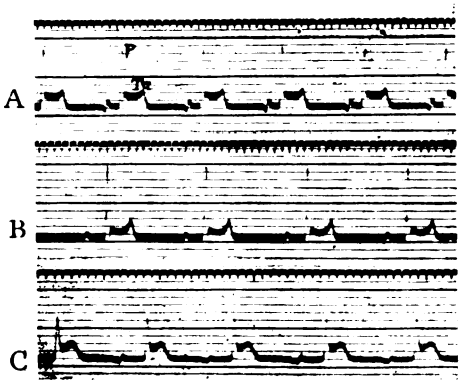


Fig. 5



UNIV. OF CALIFORNIA

Fig. 6

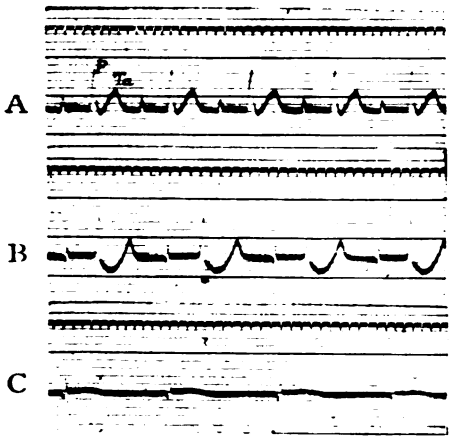


Fig. 7

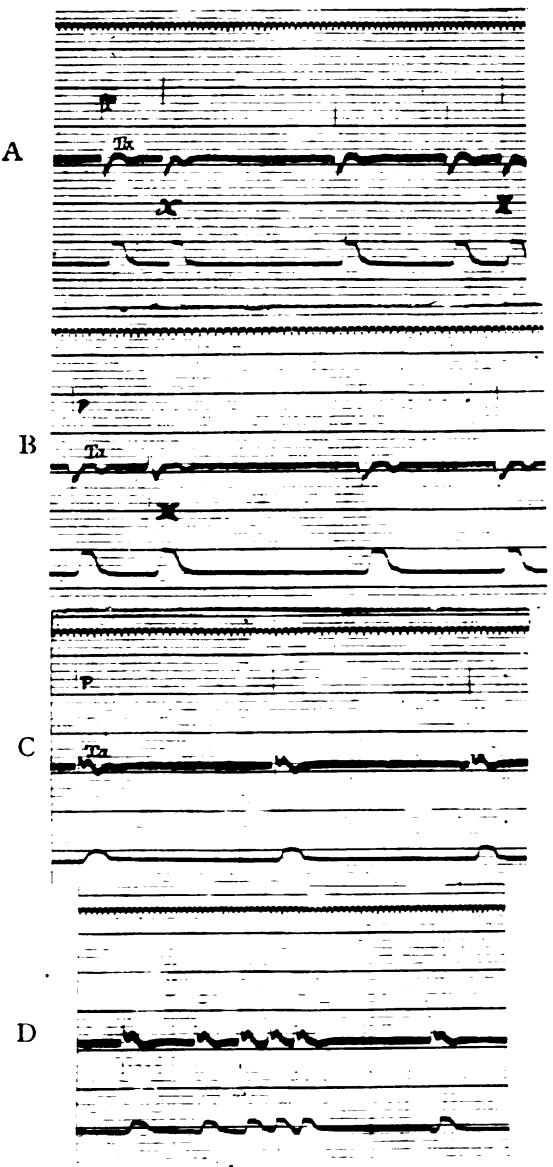


Fig. 8

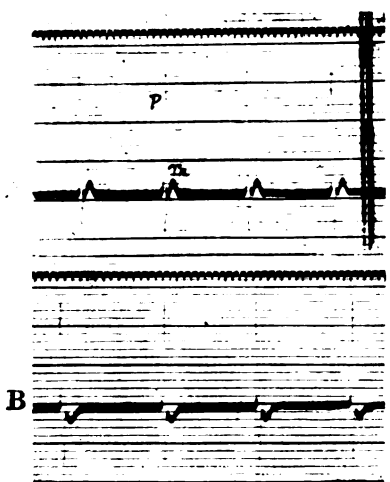
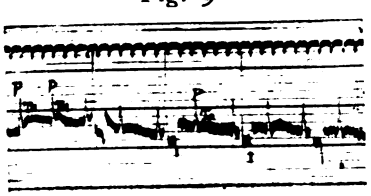


Fig. 9



UNIV. OF

Fig. 6

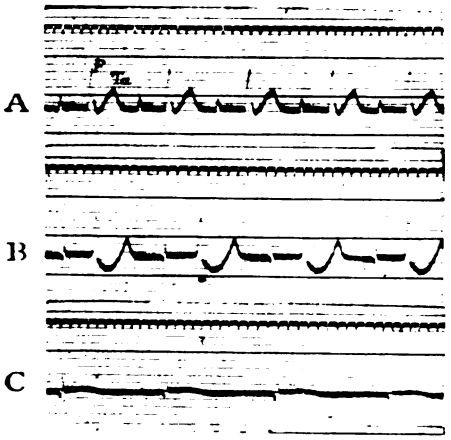


Fig. 7

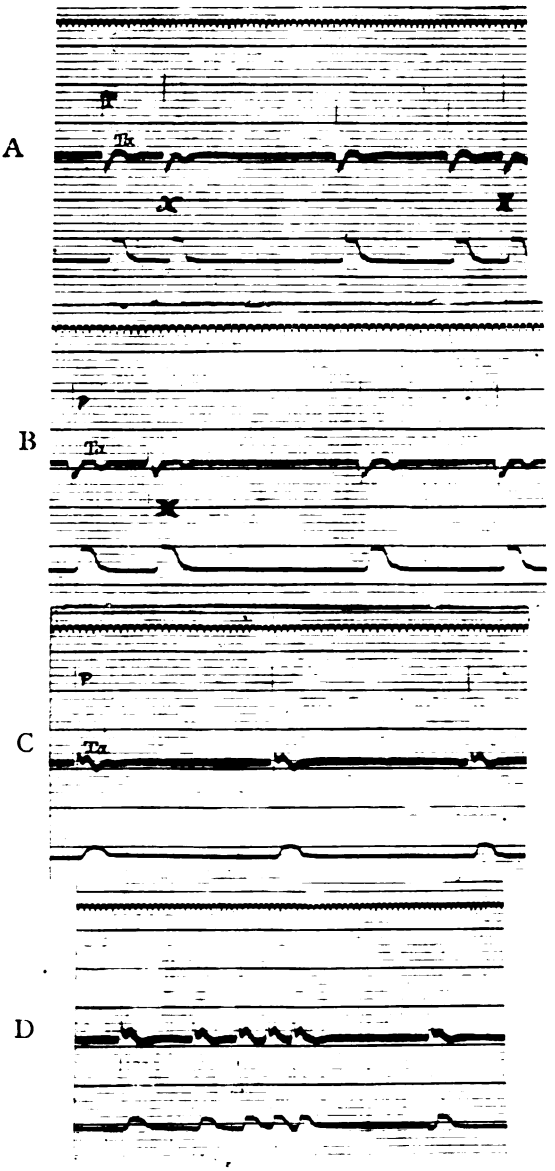


Fig. 8

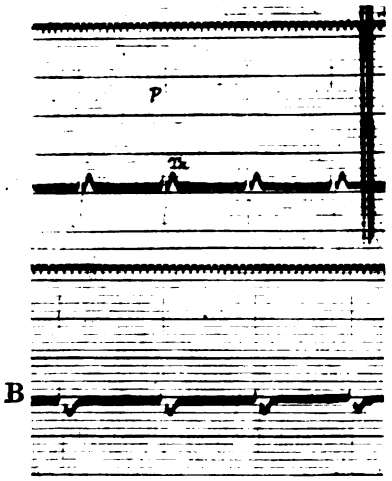


Fig. 9

UNIV. OF

Fig. 10

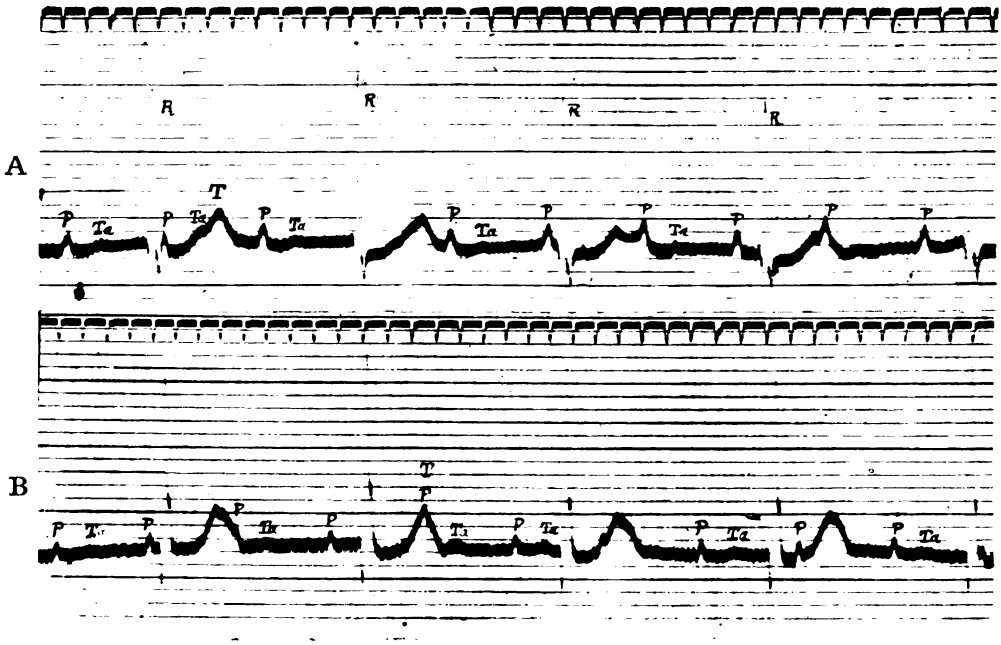
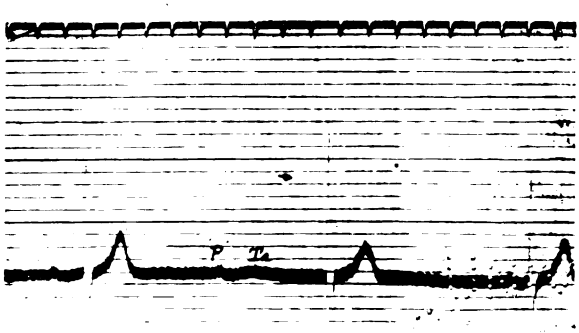


Fig. 11

Fig. 12



nach dem Autor, ganz verschieden aufgefasst worden. Da jedoch klinisch und pathologisch die Ansichten der Autoren über die Characteristica der Krankheit fast gänzlich übereinstimmen und weil die Bildung von Efflorescenz-Phlyktänen für diesen pathologischen Zustand characteristisch ist, in dieser Hinsicht also keine Meinungsverschiedenheiten herrschen, so möchte ich der Ansicht Greef's (79) folgend dafür eintreten, dass wir der Einfachheit halber (und weil sich diese Bezeichnung nun einmal eingebürgert hat, ohne Berücksichtigung des etymologischen Ursprungs des Wortes) an der Bezeichnung Phlyktäne festhalten, und je nach dem Ausbruch auf Cornea oder Conjunctiva, Phlyctaena corneae bezw. Phlyctaena conjunctivae, oder aber bei gleichzeitigem Auftreten auf beiden Phlyctaena kerato-conjunctivae unterscheiden.

Diese Ansicht scheint anfechtbar. Es ist dagegen eingewendet worden, dass bei der Wahl dieser Bezeichnung die Entzündung der Cornea und der Conjunctiva übersehen würden. Indessen gibt es nicht selten auch Fälle, in denen wir einen solitären Knoten mit sehr geringfügiger Hyperämie in dessen Umgebung, bei leichten subjectiven Beschwerden, beobachten und in denen die entzündlichen Symptome ganz zurücktreten. Es scheint daher nicht angebracht von Conjunctivitis oder Keratitis zu reden, da es sich hier erst in zweiter Linie um eine Entzündung handelt.

Da sich ausserdem der Name Phlyktäne eingebürgert hat, ziehe ich vor, diese einfachste und kaum einen Irrtum zulassende Bezeichnung beizubehalten. Entschieden überflüssig scheint es, wie Morax (122, 123) Conjonctivite impetigineuse zu sagen, da nicht daran gelegen sein kann, die lange Reihe der Namen noch zu vermehren.

Die Phlyktäne ist eine umschriebene Entzündung der Hornhaut oder Conjunctiva mit lokaler Hyperämie und eigentümlicher Knotenbildung auf denselben. Ueber den pathologisch-anatomischen Befund stimmen die Ansichten der Autoren seit Iwanoff, so Axenfeld (6,12), Baas (16,17), Ball (21), Grubel (81), Fuchs (69), Hertel (86), Leber (107,109), Norax (123), Sattler (160), Wagenmann (192), Wintersteiner (203) und Hayashi (84) fast gänzlich überein. Man sieht danach allgemein das solide Knötchen als eine subconjunctivale Rundzellen- oder Leukozyten-Infiltration an, wenn auch einzelne Forscher, wie Michel (117), auf Grund pathologisch-anatomischer Forschungen besonderen Wert

darauf legen, dass das Knötchen in einem gewissen Stadium eine Blase bilden will.

II. Teil.

Ziel dieser Arbeit.

Die Phlyktäne ist eine der häufigsten Augenkrankheiten. Um das Verhältnis ihrer Häufigkeit deutlich hervorzuheben habe ich die aus der Literatur bekannten Fälle in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 1.

Name des Autors.	Berichts-Jahr.	Gesamtzahl der Augenkranken	Darunter Phlyktäne-Patienten.	Phlyktäne in %
Okaniwa	1905	1333	284	21.3
Shiba	1910	3456	505	14.6
Cohn	1892	40000	6850	17.1
Fukala	1892	21350	1874	8.78
dsbe.	1892	9173	1372	14.81
Guttmann	1898	40000	3873	9.68
Stephenson	1900	—	—	10—250
Sämisch	1898/99	47855	10269	21.4
Bertram	1891	—	—	45.0
dsbe.	1897	—	—	40.0
Cohen	1909	40000 (Erwachsene)	123	0.3
Dohme	1912	—	—	3.52
dsbe.	1913	—	—	4.24
dsbe.	1917	—	—	3.16
dsbe.	1918	—	—	3.16
dsbe.	1919	—	—	8.56

Wie sich aus dieser Aufstellung ergibt, beträgt der Anteil der Phlyktäne an den Augenkrankheiten zwischen 3.16 und 45.0% (bei Ausschaltung der Fälle Cohen's, bei denen es sich nur um Erwachsene handelt). Rechnen wir dazu noch Keratitis fascicularis, Keratitis superficialis und Pannus scrophulosus, so wird der Anteil noch weiter erhöht werden. So finden sich unter den 40000 Augenkranken Guttmanns (82) 3873 oder 9.68% Phlyktäne-Patienten und wenn wir dazu noch die von ihm angegebenen Fälle der obengenannten Krankheiten rechnen, so erhöht sich der Anteil der Phlyktäne auf 6550 Fälle oder 16.37 %.

Häufigkeit und Rezidive dieser Krankheit, sowie die Tatsache, dass sie nicht selten Sehstörungen hinterlässt, sichern ihr das besondere Interesse des Ophtalmologen. Die Phlyktäne-Literatur ist denn auch äusserst reichhaltig. Hervorragende Kliniker haben sich pathologisch, anatomisch und aetiologisch eingehend mit dieser Krankheit beschäftigt und doch kann bis jetzt von einer Klarstellung der Aetiologie der Phlyktäne nicht die Rede sein.

Seit alters ist die Scrophulose als Ursache der Phlyktäne allgemein anerkannt worden, worauf sich ja auch der Name Conjunctivitis scrophulosa bezieht. Die Scrophulose ist aber keine selbständige Krankheit, sondern nichts anderes als ein Symptomenkomplex. Schon in älteren Zeiten, da das Wesen dieser Konstitutionsanomalie noch unklarer als heute war, nahm man den Zusammenhang der Phlyktäne mit der Scrophulose hypothetisch an. Gerade zu jener Zeit begann dann die Bakteriologie ihre grosse Bedeutung zu gewinnen und es wurden hie und da Stimmen laut, die in dem Staphylococcus pyogenes aureus den Erreger der Phlyktäne gefunden zu haben glaubten, dagegen die Scrophulose als eigentliche Ursache der Krankheit mehr in den Hintergrund trat. Aber seit der Entdeckung der Tuberkelbazillen und mit den Fortschritten der pathologischen und klinischen Erkenntnis auf dem Gebiete der Tuberkulose und je mehr der enge Zusammenhang der Scrophulose mit der Tuberkulose klargestellt wurde, umsomehr hat die Anschauung, nach der die Entstehung der Phlyktäne auf die Tuberkulose zurückzuführen ist, an Boden gewonnen.

Ganz besonders haben die Arbeiten von Bruns (36), Rosenhauch (152), Weekers (198) und Rubert (154) grosse Aufmerksamkeit auf sich gezogen, insbesondere war es Rosenhauch der darauf hinwies, dass "die phlyktänuläre Augenentzündung durch Zusammenwirken innerer (Tuberkelbazillentoxine) und äusserer Gifte anderer Mikroben (hauptsächlich derjenigen des aureus) hervorgerufen wird," und auch Rubert hebt hervor, dass "die experimentellen Ergebnisse, so auch die beziehentlich der Phlyktänen des Menschen gemachten Erhebungen lehren, dass für das Zustandekommen dieser Gebilde im Experiment eine tuberkulöse Infektion des Organismus eine Grundbedingung ist," wodurch sich also diese beiden Gelehrten deutlich für den engen Zusammenhang der Tuberkulose mit der Phlyktäne ausgesprochen haben. Insofern sich nun die aus den Tierversuchen gezogenen Schlüsse unmittelbar

auf die Pathogenese des Menschen übertragen lassen, wäre also das Vorhandensein der Phlyktäne ein Kennzeichen für das von Burkhardt (41) und Nägeli (128) erwiesene Vorhandensein "eines latenten, aktiven tuberkulösen Herdes" an irgend einer Stelle des Körpers, was für die Diagnose der menschlichen Tuberkulose also von unberechenbarem Werte wäre. So behauptete auch Escherich (64, Seite 1642)," "Ich möchte also vorläufig an der obligaten Beziehung der Phlyktäne zur Tuberkulose resp. Skrophulose wenigstens für das Kindesalter festhalten, wo dieselbe nicht selten als das einzige wahrnehmbare Symptom vorhanden ist. "Auch Much (126, Seite 18) schreibt: "Phlyktänen kommen nur bei Tuberkulösen vor, sie sind also ein sehr wertvolles Zeichen."

Bei der starken Verbreitung der Tuberkulose ist dieses Problem nicht nur vom ophtalmologischen, sondern auch vom Standpunkte der Tuberkuloseforschung von grösster Bedeutung. Aus diesem Grunde habe ich in der vorliegenden Arbeit die wichtigsten Punkte der Tierexperimente der oben genannten Forscher wiederholt und war weiterhin bestrebt durch neue, noch nirgends in der Literatur mitgeteilte Experimente, weitere Beiträge zur Lösung der folgenden drei Fragen zu liefern, nämlich: 1) Welche näheren Beziehungen bestehen zwischen Tuberkulose und Phlyktäne? 2) Kann auch bei Nicht-Tuberkulösen durch irgendwelche äusseren Reize Phlyktäne erzeugt werden? 3) Welche Rolle spielen die Tuberkulose einerseits und die äusseren Reize andererseits bei der Entstehung der Phlyktäne?

III. Teil.

Kritische Uebersicht über die Literatur bezügl. der Ursachen der Phlyktäne.

Die verschiedenen bisher in der Literatur gegebenen Darstellungen über die Entstehung der Phlyktäne lassen sich im Allgemeinen in die drei folgenden Gruppen zusammenfassen.

1) Anschauungen, nach denen die Entstehung der Phlyktäne auf exogene Ursachen zurückzuführen ist.

2) Anschauungen, nach denen die Entstehung der Phlyktäne auf endogene Ursachen zurückzuführen ist.

3) Anschauungen, nach denen die Entstehung der Phlyktäne sowohl auf exogene als auch auf endogene Ursachen zurückzuführen

ist, die also einen verbindenden Standpunkt einnehmen.

ad 1) Nach dieser Anschauung ist die Entstehung der Phlyktäne auf von aussen kommende Ursachen zurückzuführen, durch welche diese lokale Erscheinung hervorgerufen werden. Diese äusseren Reize können verursacht werden durch:

a) Mikroorganismen. Hier kommt in erster Linie der Staphylococcus pyogenes aureus in Frage: Burchardt (37,38,40), Gifford (74), Gallenga (72), Straub (181), Bach (18), Bach et Neumann (20), Michel (120), Weeks (200), Boucheron (32), Widmark (201), Meijers (116), van Haften (83) u.A.m. Weiterhin kommt der Stapylococcus pyogenes albus in Frage: Burchardt (39).

Koch-Weeks-Bazillen als äussere Reize, wenn auch nicht als alleinige Ursache: Markus (113), Schumway (171), Sämisch (157) und Müller (10). Im Anschluss an den Verlauf der akuten katarrhalischen Entzündung und des akuten Schwellungskatarrhs der Conjunktiva hat Wakisaka (220) Koch-Weeks Bazillen gefunden. Koch-Weeks Bazillen kommen im Anschluss an die Phlyktäne öfter vor und auch Rubert (154) weist darauf hin, dass über diesen Gegenstand bisher noch keine pathologisch-anatomischen Untersuchungen vorhanden sind, daher es nicht sicher erscheine, ob es sich hierbei um eine echte Phlyktäne handele. Selbst wenn es sich nicht um eine Phlyktäne handelt, so ist doch der klinische Befund ganz derselbe. Obgleich alle obengenannten Autoren einen bestimmten Zusammenhang zwischen Koch-Weeks Bazillen und Phlyktäne anzunehmen geneigt sind, so legt doch keiner von ihnen besonderen ätiologischen Wert auf diese Bazillen als etwaige Erreger der Phlyktäne.

Weiterhin werden als äussere Erreger die Tuberkelbazillen in Betracht gezogen von Stargardt (178), gewisse Protozoa (eine Coccidium-Art) von Pick (148), Parasiten (Oxyurus vermicularis) Andrade (3)

Von den oben mitgeteilten Ansichten ist diejenige, die den Staphylococcus pyogenes aureus als Ursache der Phlyktäne ansieht, die verbreitetste und obgleich die Tierversuche von Burchardt (40), Gallenga (72), Straub (181) L. Bach (18), Bach et Neumann (20), Michel (120) und Weeks (200) in dieser Hinsicht positiven Erfolg zeitigten, so gibt es doch bisher für diese Erscheinung keine pathologisch-anatomische Begründung. Ausser-

dem erscheint es doch durchaus nicht sicher, ob es sich bei der experimentell erzeugten Phlyktäne tatsächlich um echte Phlyktäne handelt oder nicht. Mit Ausnahme eines Falles, in dem durch Koch-Weeks Bazillen Phlyktäne auf der Conjunctiva erzeugt wurde, handelt es sich in allen anderen Fällen um auf der Cornea erzeugte Phlyktäne und deshalb haben Leber (106,109) Sattler (161) die Mikroorganismentheorie abgelehnt. Auch Wintersteiner (203), Axenfeld (14), Stargardt (175) und Wakisaka (220) konnten keinerlei Bakterien finden, denen sie irgend welche pathogene Bedeutung hätten zumessen können.

Wir können wegen der Häufigkeit des Vorkommens des Saphylococcus pyogenes aureus diesen doch nicht ohne weiteres als Verursacher der Phlyktäne ansehen, ebenso wie wir ihn wegen der Häufigkeit seines Vorkommens im Ekzema oder in den Pocken nicht als Ursache dieser Krankheiten ansehen. Wir können diese Staphylococcen ebensogut auch im nichtpathologischen Konjunktivalsack finden, dahingegen ist eine Vermehrung dieser Kokken bei der Phlyktäne-Entzündung offensichtlich.

Was die übrigen zur Mikroorganismentheorie zu rechnenden Ansichten angeht, so scheinen mir diese Ansichten noch zu vereinzelt dazustehen, als dass sich hier eine Behandlung dieser Fragen ermöglichen liesse.

b) Kopflaus. Goldenburg (75), Herz (87), Pick (148), Blanck(29), Norrie(136), Joseph (95), Briffaz(33), Bywater(42) und Luna (137). Von den genannten Autoren haben alle, je nach ihren klinischen Erfahrungen, nur eine Vermutung inbezug auf die Kopflaus als Ursache der Phlyktäne ausgesprochen, mit Ausnahme von Pick und Blanck und auch diese beiden Autoren scheinen, ebenso wie auch Herz (87) die Kopfläuse nur als einen der verschiedenen äusseren Reize, die das Veranlassungsmoment zur Entstehung der Phlyktäne geben, anzusehen und nicht als die einzigmögliche Ursache, weil die Phlyktäne ebensogut auch ohne den Reiz der Kopfläuse durch die Wirkungen anderer Reize, bei Vorhandensein der Grundbedingungen (Tuberkulose oder Scrophulose) hervorgerufen werden kann, so wie es schon Rosenhauch, Weekers und Rubert experimentell nachgewiesen haben. So fand auch Shiba (216) z. B. unter 505 Patienten nur 5 solche, die Kopfläuse hatten. Die Phlyktäne ist bei uns in Japan keine Krankheit der niederen Klasse, sondern tritt in demselben Umfange

auch unter Leuten höheren Standes auf, wir können auch aus diesem Grunde den Kopfläusen keine allzugrosse Bedeutung zubilligen, sondern sie nur als eines der möglichen veranlassenden Momente ansehen.

ad 2) endogene Ursachen. Den exogenen Ursachen steht die Auffassung gegenüber, danach die Phlyktäne als Aeusserung irgendwelcher Konstitutionsanomalie oder Krankheit eines Systems bezw. Organes im Körper ist.

a) Scrophulose. Seit alters ist die Ursache der Phlyktäne in der Scrophulose gesucht worden. Arlt (4) schon hielt die Phlyktäne für nichts anderes als ein Symptom der Scrophulose. Er sah in ihr sogar ein erstes Merkmal für das Vorhandensein der Scrophulose. Seitdem scheint die Scrophulose allgemein als Grundbedingung für die Entstehung der Phlyktäne zu gelten. Scrophulose ist aber nichts anderes als ein klinischer Symptomenkomplex und der Begriff dieser Krankheit ist mehr oder weniger, je nach dem Autor und der Zeit, verändert. Zur Zeit herrscht die Ansicht vor, dass Scrophulose und Tuberkulose dasselbe sei: v. Pirquet (149), Griffith (80), Holt (90), Moro (124) und Escherich (65). Die Ansichten dieser Autoren sind nur bezüglich des Bestehenlassens dieses Namens geteilt, weil die Scrophulose nur im Kindesalter vorkommt und je nach dem Alter, Zeitdauer der lokalen Symptome und Konstitution verschiedene Symptome zeigt. Unter solchen Gesichtspunkten müsste dieser Abschnitt bei Besprechung der Tuberkulose als Ursache der Phlyktäne behandelt werden, aber ich schliesse mich der Ansicht an, dass die Scrophulose als eine Konstitutionsanomalie erzeugt durch Tuberkuloseinfektion, also als eine sekundäre Erscheinung der Tuberkulose anzusehen ist. Indessen kommt nicht bei allen tuberkulös infizierten Kindern der scrophulöse Symptomenkomplex zum Vorschein. Es muss also irgend ein besonderer Umstand vorhanden sein, um aus der Kindertuberkulose diesen Symptomenkomplex in Erscheinung treten zu lassen. Daher halte ich es für geraten, Scrophulose und Tuberkulose getrennt zu behandeln.

Die bedeutendsten Vertreter der Anschauung, danach die Scrophulose als Ursache der Phlyktäne anzusehen ist, sind wohl: **Arlt** (4), **Leber** (109), **Leitner** (110), **Bonsignorio** (31), **Fukala** (71), **Unthoff** (60), **Schmidt-Rimpler**, **Schleich** (10), **Reuchilin** (10). **Fuchs** (69) und **Escherich** (64). Bei den

farbigen Rassen ist die Scrophulose im Gegensatz zur arischen Rasse nie eine Kinderkrankheit, wie ich w. u. an der Hand statistischen Materials noch nachweisen werde, sondern eine viel mehr bei Erwachsenen auftretende Krankheit. Es ist daher die Entstehung der Phlyktäne, wenigstens bei den farbigen Rassen, mit der Scrophulose schlecht in Einklang zu bringen.

b) Tuberkulose. Mit der grösseren Klarheit in der Auffassung über die Beziehungen zwischen Scrophulose und Tuberkulose musste ein natürlicher Gedankengang zu der Tuberkulose als Ursache der Phlyktäne führen, dies um so mehr, als sich unter den Phlyktänepatienten sehr häufig tuberkulös Belastete finden.

Tabelle 2.

Name de Autors.	Jahr der Veröffentlich.	Zahl der Phlyktäne-Patienten.	Pzt.-satz der Tuberkulösen oder tuberkulös Belast.
Stephenson	1900	669	31.58 %
Cohen	1909	123	03.00 %
Igersheimer	1910 (Kinder u. 5 Jahren)	68	29.00 %
Weeker	1910 (Kinder)	156	36.00 %
dsbe.	1910 (Erwachsene)	58	27.00 %

Ausserdem aber zeigen die phlyktänulären Patienten bei Untersuchung mit Hilfe der Pirquet- oder Moro'schen diagnostischen Untersuchungsmethode höhere positive Reaktion in Vergleich mit nicht phlyktänulären Patienten, wie die folgende Tabelle veranschaulicht:

Tabelle 3.

Autoren	Jahr der Veröffentl.	Diagn. Methode.	Ges.-Zahl der Untersuchungen.	Positiv.	Pzt.-Satz d. pos. Fälle
Leber	1909	Pirquet	—	—	75—80 %
Weekers	1909	dto	(Unt. 15 J.) 58	51	88 %
Igersheimer	1910	dto	(Kinder) 152	98	70 %
d'Ayreux	1910	dto	(Unt. 15 J.) 143	128	89.6 %
Stephenson et Jamieson	1910	dto	(2-12 Jahre) 20	20	100 %
Rosenhauch	1910	Moro	(Unt. 24 J.) 50	47	94 %
Igersheimer	1910	Pirquet	(Unt. 5 J.) 68	55	80 %
Weekers	1910	dto	(Kinder) 156	143	91 %
Bedharsky	1911	dto	—	—	100 %
Belenkey-Ruskin	1913	dto	(Unt. 5 J.) 39	29	85.3 %

Der Prozentsatz der nach Pirquet und Moro's Untersuchungsmethoden untersuchten und mit Phlyktäne nicht behafteten Augenkranken beträgt:

Tabelle 4.

Autor.	Jahr der Veröffentl.	Unters. Methode.	Gesamtzahl der unters. Fälle.	Positiv	In Proz. positiv.
Weekers	1910	Pirquet	—	—	11 %
Igersheimer	dto	dto	(Unt. 5 J.) 65	—	13 %
Rosenhauch	dto	Moro	(Unt. 24 J.) 50	2	4 %

Die Zahl für die Häufigkeit positiven Ausfalls der Pirquet-Reaktion bei anscheinend gesunden Kindern ist aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

Tabelle 5.

Autor.	Veröff. Jahr.	Alter.	Gesamtzahl d. unters. Fälle.	Positiv.	In Prozenten positiv.
Engel et		3—5	—	—	16.5 %
Bauer	—	10—15	—	—	53.0 %
Fehr	1910	3—5	—	—	17.0 %
		10—15	—	—	38.0 %
Volmar	1918	3—5	—	—	21.7 %
		10—15	—	—	41.3 %
S. Itô	1914	13—14	442	215	48.6 %

Aus den obigen Tabellen erhellt die Tatsache, dass die an Phlyktäne leidenden Kinder einen besonders hohen Prozentsatz positiv ausfallender Fälle gegen die Pirquet-Reaktion geben. Da der positive Ausfall der Pirquet-Reaktion bei Kindern besonders bedeutungsvoll ist, so zeigt sich uns hier, dass wir bei Kindern, die mit der Phlyktäne behaftet sind, tuberkulöse Patienten in grösserer Zahl finden können.

Ausserdem können wir häufig bei Prüfung mit der Calmette'schen Ophtalmoreaktion (Eppenstein (12), Seligmann (170), Stargardt (174), Siegrist (172), Schenk et Seiffert (162), Klienberger (98), Wiens et Günther (202)), der Pirquet'schen Kutanreaktion (Pfaundler (144), Moro et Doganoff (125), Daels (55), Davis et Vaugan (56), Pick (147), Tivnen (188)) und im Anschluss an die subkutane Injektion von Alt-Tuberkulin (Tobias (189)) Hervortreten der Phlyktäne beobachten. Siegrist (172) fand bei histologischen Untersuchungen der im Anschluss an die Calmette'schen Reaktion aufgetretenen Knötchen einen von der Tuberkulose nicht unterscheidbaren Bau derselben.

Obwohl die oben zitierten klinischen Tatsachen auf einen

engen Zusammenhang der Phlyktäne mit der Tuberkulose hinweisen, haben doch die bisher angestellten Tierversuche nach der sog. Cohnheim'schen Methode meist negatives Resultat gezeitigt (Leber (106), Siegrist (172), Maggi (12) Seligmann (170), Hayashi (84) und Nogawa (213)), während L. Müller (127) nur einen einzigen positiven Fall unter den von ihm berichteten 20 Fällen beobachtete. Ausserdem aber stimmen die Ansichten der Autoren darüber überein, dass die Phlyktäne in den meisten Fällen in pathologisch-anatomischer Hinsicht keinen tuberkulösen Bau aufweist. Gelegentlich findet man in der Literatur aber auch Angaben über die Beobachtung des Gegenteils, so bei Yamada (221), Hayashi (84), Ichikawa (210), Nogawa (213), Leber (109), Wittich (204), Bayer (23), Axenfeld und Rupprecht (13), Stülb (184) und Verdarme (191).

In den Fällen, in welchen die histologische Untersuchung der phlyktäneähnlichen Knoten einen tuberkulösen Bau fand, war meistens gleichzeitig in den übrigen Teilen des Auges eine tuberkulöse Veränderung vorhanden und ist in solchen Fällen die Phlyktäne als eine tuberkulöse Veränderung des Auges aufzufassen, wie das Suganuma (218) schon hervorgehoben hat. Zuweilen können wir sogar eine echte Phlyktäne und phlyktäneähnliche, tuberkulöse Knoten gleichzeitig in demselben Auge beobachten, wie das in dem von Nogawa berichteten Falle in Erscheinung trat, es ist also durchaus nicht zwingend von der Tatsache des Phlyktänebefundes auf einen nicht tuberkulösen Bau der phlyktäneähnlichen Knoten oder von dem tuberkulösen Bau der phlyktäneähnlichen Knoten auf einen tuberkulösen Bau der echten Phlyktäne zu schliessen.

Angeregt durch die experimentelle Erzeugung tuberkuloseähnlicher Gebilde auf der Haut durch Einimpfung abgetöteter Tuberkelbazillen durch Mösske (133), haben Leber (109) und besonders sein Schüler Bruns (36) ebenfalls durch Einspritzung abgetöteter Tuberkelbazillen in die A. carotis auf Limbus conjunctivae und Fornix phlyktäne-ähnliche Gebilde erzeugt. Da diese Experimente mit denen von Sternberg (180), Nösske (133) Daels (55) und Ziehler (207) übereinstimmen, so liegt der Gedanke nahe, dass die Conjunctiva embryologisch mit der Haut in ganz dasselbe System zu rechnen und die Phlyktäne ein Typus der auf der Conjunctiva vorkommenden Tuberkuliden ist. Hiermit ist jedoch,

worauf schon Leber (109) hinweist, die Tatsache, dass sich die Phlyktäne primär auf der gefässlosen Cornea entwickelt, und der auf ihr fortschreitende Prozess (Keratitis fascicularis) schwer zu vereinbaren. Ausserdem hat Stargardt (176) in der Phlyktäne Tuberkelbazillen in Muchs Granularform gefunden und hat er die Phlyktäne mit Lichen scrophulosum verglichen, darin man auch lange Zeit keine Tuberkelbazillen hatte finden können. Stargardt meint weiter, dass ebenso wie Lichen scrophulosum tierexperimentell nachgewiesen würde, auch die Phlyktäne sicher eine durch in loco vorhandene Tuberkelbazillen hervorgerufene Krankheit ist. Auf klinischen Tatsachen aufbauend, durch Berechnung des Opsonin-Index und weiterhin durch die sichtbare Beeinflussung durch die Tuberkulosetherapie, sowie den Befund der pathologischen Anatomie gelangten Gradle (77), Nias et Paton (30-32), Schütz et Videcki (166), Hoor (91), Patton (141), Ager (1), Allan (2), Igersheimer (93), Walter (193), Escherich (64), Tivnen (188), Belenky-Ruskin (26), Stephenson et Jamieson (179) Davis et Vaugan (56), Fischel et Kraupa (18), Ichikawa (210) und Suganuma (218,219) zu der Ansicht, dass die Ursache der Phlyktäne eine innere auf Tuberkelbazillen zurükzuführende sei. Unter den genannten Autoren gibt es auch einige, die sowohl zur exogenen, als auch zur endogenen Anschauungsweise neigen. Die Ansicht, dass die Ursache der Phlyktäne eine innere, auf Tuberkelbazillen zurückzuführende sei, kann man in ihren Grundzügen in den folgenden 7 Grundsätzen festlegen:

1) Häufiges Vorkommen der Tuberkulose oder tuberkulöser Belastung bei Phlyktänepatienten.
2) Der höhere positive Prozentsatz der Koch bezw. Pirquet'schen Reaktion.
3) Zeitweises Auftreten von lokaler Reaktion bei der Tuberkulin-Injektion. Stargardt (176), Tivnen (188).
4) Häufiges Auftreten der Phlyktäne oder phlyktäneähnlicher Gebilde bei Injektion von Tuberkulin.
5) Experimentelle Erzeugung phlyktäneähnlicher Gebilde an Tieren und Menschen durch abgetötete Tuberkelbazillen oder Trümmer derselben.
6) Ein Fall positiven Ausfalls der Cohnheim'schen diagnostischen Methode. Müller (127)

7) Beobachtung von Tuberkelbazillen in der Much'schen Granularform in der Phlyktäne. Stargardt (176)

Es bedürfen aber der Lösung die Fragen, ob die tierexperimentell erzeugten phlyktäneähnlichen Gebilde vollständig mit der am Menschen auftretenden Phlyktäne identisch sind oder nicht, ob weiterhin die Phlyktäne sich ausschliesslich auf tuberkulösen Tieren entwickelt und niemals bei anderen, etwa gesunden oder mit anderen Krankheiten behafteten, endlich auch warum die Phlyktäne immer nur auf der Cornea und Conjunctiva sich entwickelt und niemals in den inneren Teilen des Auges eine ähnliche Entzündung vorkommt.

Der von Müller (127) beobachtete positive Ausfall der Cohnheimschen Reaktion und die Stargardt'sche Beobachtung (176) von Tuberkelbazillen in einem phlyktänulären Knoten stehen doch zu vereinzelt da, als dass man von ihnen aus irgendwelche allgemeine Schlüsse ziehen dürfte.

c) Exsudative Diathese. (Lymphatismus).

Exsudative Diathese ist eine Konstitutionsanomalie des Kindesalters auf Grund congenitaler Belastung, deren Wesen in einer Neigung zu exsudativen Prozessen liegt, wie es durch die Forschungen Czerny's dargetan ist. Obgleich über den Begriff der exsudativen Diathese Meinungsverschiedenheiten nicht bestehen, so findet man doch über den Begriff des Lymphatismus Heubner (siv. lymphatische Konstitution Virchow, siv. Status lymphaticus Escherich) mehr oder weniger auseinandergehende Auffassungen (Virchow et Heubner (145), Escherich 124, Moro (124) und Sahli (158)), ich will immerhin hier die beiden Ausdrücke als Synonyme auffassen.

Was nun den Zusammenhang der exsudativen Diathese mit der Phlyktäne angeht, so will Czerny die Entwickelung derselben bei ganz tuberkulosefreien Kindern, die aber mit der exsudativen Diathese belastet waren, beobachtet haben, ausserdem sind Petess (143), Schütz et Videcki (165, 166 und 168) und Igersheimer (93) der Ansicht, dass die Phlyktäne u. U. durch exsudative Diathese hervorgerufen werden kann. Samperi (159) Moro (64) und Joseph (95) aber sehen in dem Lymphatismus geradezu die Ursache der Phlyktäne. Auf diese Weise freilich lassen sich leicht solche Fälle von Phlyktäne erklären, die bei solchen Kindern auftreten, die gegenüber verschiedenen diagnosti-

schen Methoden auf Tuberkulose negativ reagieren.

Nägeli (128) und Burkhardt (41) fanden bei ihren Untersuchungen an einem Material von 1952 Leichen, dass die Zahl der Tuberkulösen bei unter 17 jährigen ungefähr 18 % bezw. 38 % beträgt. Burkhardt fand an 72 Leichen von Kindern im Alter von 6 Wochen bis 12 Monaten 9 Tuberkulöse, unter denen 2 Fälle latent aktiv waren. Unter den 1-5 jährigen fanden sich 9 Fälle latent aktiver Tuberkulose. Daraus können wir mit einiger Ueberzeugung schliessen, dass die Phlyktäne, die bei anscheinend tuberkulosefreien, klinisch nur die Anzeichen exsudativer Diathese aufweisenden Kindern auftritt, doch eigentlich tuberkulösen Ursprungs ist.

d) Autointoxikation, allgemeine Ernährungsstörung.

Hier handelt es sich hauptsächlich um solche Ansichten, denen zufolge Phlyktänebildung als Folge von Darmautointoxikation oder allgemeiner Ernährungsstörung auftritt. Als Vertreter dieser Ansicht seien hier genannt: Augiéras (14), Lafon (103), Colombo (49), H. D. Bruns (35), Theobald (187), Chibret (45), Fukala (71), Brown (34), Colin (48) und Palomar de la Torre (138). Diesen Ansichten fehlt zur Zeit noch jede sichere Grundlage, sodass wir Hippel (88) nur Recht geben können, wenn er unter Anführung seiner eigenen Fälle von Indikanurie (unter 61 Fällen von an Phlyktäne Leidenden nur 2 Fälle von Indikanurie) sagt, dass die Vermehrung des Indikans im Harn als Ursache von Augenkrankheiten nicht so viel bedeuten kann.

e) Sonstige verschiedene Ansichten.

Lawrence (104) sagt, dass die Ursache der Phlyktäne im oberen Cervicalganglion zu suchen sei.

Benoit (27), Hern (85), Axenfeld (12) und Turner (190) beobachteten einen Zusammenhang der Phlyktäne mit Erkrankungen der Nebenhöhle der Nase, Coursserant (51) sogar mit der Menses.

Kürzlich will Funaishi (208) durch subkutane Injektion von heterogener eiweisshaltiger Lösung an Kaninchen, bei gleichzeitiger dreimal täglicher Instillation derselben Lösung in den Konjunctivalsack ein phlyktäneähnliches Gebilde erzeugt haben.

Wenn auch vielleicht gewisse Beziehungen zwischen der Phlyktäne einerseits und Nasenerkrankungen, Menses usw. andererseits bestehen mag, so ist doch keineswegs das Eine als Ursache

des Anderen anzusehen, es muss vielmehr näher liegen für beide eine gemeinsame Ursache zu suchen. Die Versuche Funaishi's dagegen geben uns eine neue Forschungsrichtung zur Erklärung der Erscheinung der nichttuberkulösen Phlyktäne.

ad 3) Exogene und endogene Ursachen.

Unter denen, die als Ursache der Phlyktäne nicht nur innere Ursachen, sondern auch äussere Reize unter gleichzeitiger Wirkung ansehen, sind in erster Linie zu nennen: Herz (87), Axenfeld (6), Baas (16), Bach (19), Saemisch (157), Rosenhauch (152), Weekers (198), Eyre (67), Rubert (154), Key (96) und Dohme (58). Vor allem haben die Arbeiten von Rosenhauch, Weekers s. Zt. grosse Aufnerksamkeit auf sich gezogen. Rubert und Rosenhauch's Ansichten von dem Entstehen der Phlyktäne lassen sich am besten mit den Worten des Letzteren wiedergeben, in denen er als Ergebnis seiner Forschungen den Satz aufstellt, dass "die phlyktänulöse Augenentzündung durch Zusammenwirken innerer (Tuberkelbazillen) und äusserer Gifte anderer Mikroben (hauptsächlich derjenigen des Aureus) hervorgerufen werde." Tuberkulöse Infektion ist demnach Grundbedingung für das Zustandekonmmen dieser Gebilde. Rubert erweitert diese Ansicht dahin, dass "der Reiz kein spezifischer zu sein braucht, sondern vielmehr auch andere Bakterien bezw. ihre Stoffwechselprodukte einen solchen ausüben können."

Das Wesentliche dieser Behauptung ist also, dass die Phlyktäne bei Vorhandensein der Tuberkulose oder Scrophulose als Grundbedingung, durch Zusammenwirken mit irgendwelchen äusseren Reizen zustande kommt. Da weiterhin die angesehensten Kinderärzte die Scrophulose für nichts anderes als eine Form der Kindertuberkulose halten, so wäre zu schliessen, dass die Phlyktäne eine Reaktionsform des Auges der Tuberkulösen gegenüber äusseren Reizen ist. Andererseits treten in Verbindung mit der solitären Phlyktäne der Erwachsenen, mit Ausnahme der vereinzelten Fälle von Scrophulose, die aus der Kindheit mitgenommen wurde, weit weniger häufig allgemeine Störungen auf, wie das schon von Cohen (46) hervorgehoben wurde.

Es soll auch nicht bestritten werden, dass phlyktäneartige Lymbuseffloreszenzen auch auf anderer Grundlage möglich sind, wie z. B. die Koch-Weeks-Bazillen-Conjunctivitis. Weitere Beispiele bieten hier auch die Ergebnisse der Tierversuche von

Funaishi (208. vergl. III, Teil ad 3, e) und dem Verfasser (vergl. V. u. VI. Veil dieser Arbeit). Es ist also die von Rosenhauch und Rubert vertretene Ansicht tierexperimentell noch nicht absolut sichergestellt.

IV. Teil.

Beziehungen der Phlyktäne zu Alter, Geschlecht und Rasse, sowie über die Beziehungen der Tuberkulose zu Alter, Geschlecht und Rasse der Phlyktänepatienten.

Betrachten wir die verschiedenen statistischen Angaben über das Vorkommen dieser Krankheit innerhalb der weissen Rasse, so gewinnen wir den Eindruck, als ob wir in der Phlyktäne eine typische Kinderkrankheit vor uns hätten, wie es z. B. die Scrophulose ist.

Unter 40 000 Augenkranken entfallen auf die Phlyktäne bei Erwachsenen nach Cohen (46) nur 123, d. s. 0.3 %, während bei den farbigen Rassen diese Krankheit überwiegend bei Erwachsenen und insbesondere im Alter von 17–35 Jahren auftritt. Auch was das Geschlecht angeht, bestehen Verschiedenheiten. In den europäischen Statistiken ist das Verhältnis des Auftretens des Phlyktäne vom männlichen zum weiblichen Geschlecht wie 1 : 2, bei den farbigen Rassen herrscht das umgekehrte Verhältnis. Ich halte diese statistisch festgelegten Unterschiede für einen wichtigen Anhaltspunkt zur Erforschung der Ursachen der Phlyktäne.

Tabelle 6.

Autorname.	Rasse.	Anzahl der Phlyktäne Patienten.	Verteilung auf versch. Altersstufen.		Verteil. a. d. Geschl. absolut.		proport.
Okaniwa	gelb.	284	(unt. 15 J.)	87	männl.	129	
			(16-30 J.)	102	weibl.	155	1 : 1.2
Shiba	dto.	505	(unt. 15 J.)	215	männl.	254	
			(16-30 J.)	227	weibl.	251	1 : 1
Chen	dto.	100	(unt. 20 J.)	46	männl.	63	
			(20-40 J.)	53	weibl.	37	1.7 : 1
Bruns	schwarz	388	Durchschn. Alter d. Patienten: 16 Jahre.				
Bruns	weiss.	63	Durchschn. Alter d. Patienten: 8½ Jahre.				
Krause	dto.	1184	(unt. 14 J.)	936	——		——
			(üb. 15 J.)	135			

Rübel	dto.	725	(1-15 J.)	584		
			(üb. 16 J.)	141	——	——
Guttmann	dto.	6550	(unt. 15 J.)	5072	männl. 2157	
		(Ker.-Conj. Scroph.)	(üb. 16 J.)	1580	weibl. 4393	1 : 2
dsbe.	dto.	3873	——	—	männl. 1202	
		(Phlyktäne)			weibl. 2671	1 : 2.2
Weekers	dto.	214	(Kinder)	156	männl. 58	
			(Erwachsene)	58	weibl. 156	1 : 2.6
Cohen	dto.	123	(Erwachsene)		männl. 45	
					weibl. 76	1 : 1.7

Betrachten wir ausserdem die bei Burkhardt (41) gegebenen Daten über das Verhältnis von Alter und Geschlecht der Tuberkulösen innerhalb der weissen Rasse, so erhalten wir die folgenden Zahlen:

Unters. Leichen: 1452.

Darunter Kinder unter 18 Jahren: 190. Tuberkulös: 72 (männl. 39, weibl. 33), d. s. 38.0 %

Erwachsene über 19 Jahren: 1262. Tuberkulös: 1141 (männl. 640, weibl. 509), d. s. 91 %

Daraus erhellt, dass die Morbidität der Tuberkulose bei Kindern sowie auch bei Erwachsenen keinen tiefergehenden geschlechtlichen Unterschied aufweist. Es geht aus dieser Angabe ferner hervor, dass es nicht angeht, die beträchtlichen Unterschiede der Morbidität bei Phlyktäne bei den beiden Geschlechtern allein mit Tuberkulose erklären zu wollen, soweit man überhaupt die Tuberkulose als alleinige Ursache der Phlyktäne annimmt. Nach Straub (183) ist die Ursache für die geschlechtlichen Unterschiede beim Auftreten der Phlyktäne darauf zurückzuführen, dass bei schweren Fällen die Immunität gegen Tuberkulose stark, infolgedessen die auf metastatischem Wege entstandenen tuberkulösen Augenleiden gering an Zahl sind. Bei leichtgradiger Tuberkulose besteht das umgekehrte Verhältnis. Bei dem weiblichen Geschlecht tritt die Tuberkulose meist leichter auf, als bei dem männlichen, daher bei ersteren auch die Augentuberkulose häufiger ist, als bei Männern. Diese Erklärung ist äusserlich für den auffallenden geschlechtlichen Unterschied der Morbidität bei Phlyktäne annehmbar, dagegen aber spricht die folgende Aufstellung Burkhardt's.

Kinder:—

Letale Tuberkulose. Unters. Leichen 35, darunter männl. 21, weibl. 14.

Latente Tuberkulose: Unters. Leichen 37, darunter männ. 21, weib. 16.

Erwachsene:—

Letale Tuberkulose. Unters. Leichen: 466, darunter männl. 305, weibl. 161.

Latente Tuberkulose. Unters. Leichen: 682, darunter männl. 335, weibl. 348.

Daraus geht also hervor, dass die Zahl der Fälle letaler Tuberkulose bei männl. Kindern grösser ist als bei weiblichen, dagegen bei latenter Tuberkulose bei Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen sich kein Hervortreten des weiblichen Geschlechtes zeigt. Es scheint damit also Straub's Erklärung des Geschlechtsunterschiedes schlechterdings unannehmbar. Da aber ausserdem die Tuberkulosefälle bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen in der Minderzahl sind, so ist schwerlich die Tuberkulose als Ursache der vorwiegenden Morbidität bei Phlyktäne der Kinder aufzufassen.

V. Teil.

Tierexperimente.

Abschnitt 1) Experimente an tuberkulösen Tieren.

a) Methodik der Infektion der Tuberkulose auf die Versuchstiere.

Nachdem sich die Bouillonkultur der Tuberkelbazillen (Typus humanus, bezw. bovinus) im Laufe von 5 Wochen gut entwickelt hat, wird sie mit Hilfe einer Platinöse auf desinfiziertes Filtrierpapier in eine vorher sterilisierte Petri'sche Schale genommen, dabei die Bouillon möglichst entfernt wird, indem man das Filtrierpapier je nach Bedarf vier bis fünfmal erneuert.

Das Gewicht der in dieser Weise behandelten Reinkultur wird festgestellt und mit 0.85 %iger steriler Kochsalzlösung verdünnt, sodass in 1.0 ccm dieser Lösung 20 mgr. Tuberkelbazillen enthalten sind. (I. Lösung.) Durch 20fache Verdünnung dieser I. Lösung

erhält man eine Lösung, die 1 mgr Bazillen in einem ccm enthält. (II. Lösung). Durch 100 fache Verdünnung dieser II. Lösung erhält man eine Emulsion, die auf 1 ccm 1/100mg Bazillen enthält. (III. Lösung.) Da ich pro kg. Körpergewicht der Kaninchen ungefähr 20 mgr Bazillen intraperitoneal injizieren wollte, so stellte ich die Emulsion so dar, dass jeder ccm. der I. Lösung 20 mgr Bazillen entspricht. Bei Meerschweinchen wollte ich pro 300 bezw. 600 gr Körpergewicht 1/50 bezw. 1/100 mgr Bazillen ebenso intraperitoneal einverleiben, dazu bediente ich mich der entsprechenden Mengen der Lösung III. Die Meerschweinchen, denen 1/50 mgr. injiziert wurde, gingen in verhältnismässig kurzer Zeit ein, was insbesondere bei Injektion des Typus bovinus der Fall war. Um aber für meine Versuche die Tiere geraume Zeit in ihrer Entwickelung beobachten zu können, wählte ich eine grössere Verdünnung. Nach der Methode von Honda (209) wurde ein ½ ccm der I. Lösung (Bazillengehalt ca. 10 mgr) in den Peritonealraum einer Maus injiziert und in 24 Stunden ein Tropfen Blut durch Durchschneidung des Schwanzes entnommen, mit 1 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung emulsiert und dem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Durch diese Methode konnten die infizierten Tiere längstens 8 Monate lang am Leben erhalten werden; dass die Tiere hierdurch leicht infiziert waren, wurde auf anatomisch pathologischem Wege post mortem festgestellt.

b) Anzahl der tuberkulös infizierten Tiere.

Meerschweinchen No. 1-7.

Am 3. Mai 1920 durch intraperitoneale Injektion von 1/100 mgr des Typus humanus infiziert. Meerschweinchen No. 8, 9, 31–37. Am 7 Juli 1920 durch intraperitoneale Injektion von 1/50 mgr des Typus humanus infiziert.

Meerschweinchen No. 22-25, 38.

Am 31. August 1920 durch intraperitoneale Injektion von 1/100 mgr des Typus bovinus infiziert.

Meerschweinchen No. 11-14.

Am Dezember 1919 wurde 1 ccm einer Emulsion von 0.85% iger Kochsalzlösung mit 1 Tropfen Blut einer tuberkulös infizierten Maus durch subkutane Injektion infiziert.

Meerschweinchen No. 15-21, 47.

No. 51-21 sind sämtlich von den tuberkulös infizierten Tieren No. 13 und 14 geboren worden (w. u.) No. 47 wurde von dem tuberkulös belasteten Tiere No. 19 geboren, das mit einem tuberkulös infizierten Meerschweinchen begattet worden war. Die Tiere waren alle wenigstens 2

Monate lang mit den tuberkulös infizierten Eltern in demselben Käfige gehalten worden, sodass angenommen werden darf, dass wenn die Tiere auch nicht infiziert, so doch belastet sind.

Kaninchen No. 1-6.

Am 3. Mai 1920 40 mgr Typus humanus intraperitoneal injiziert.

Kaninchen No. 14-18.

Am 31. August 1920 30-40 mgr Typus bovinus intraperitoneal injiziert.

Kaninchen No. 10, 11, 13.

Am Dezember 1919 20 mgr Typus bovinus intraperitoneal injiziert.

c) Uebertragung bezw. Einträufelung der rein kultivierten Bakterien, ihrer Vaccine und ihres Giftes.

1) Uebertragung des Staphylococcus pyogenes aureus.

Die aus dem Konjunctivalsack einer Patienten isolierten Staphylokokken wurden in Reinkultur wie folgt in den Konjunctivalsack der Versuchstiere übertragen, nachdem vorher die hämolytische Wirkung auf Blut Agar-Agar und nach Kinsella und Swift (97) als positiv festgestellt worden war. Es wurde ausserdem die Giftwirkung der Staphylokken durch Implantation der 24 Stunden lang kultivierten Kokken konstatiert und zwar durch subepitheliale Einspritzung in die Hornhaut eines Kaninchens, dessen Konjunctivalsack frei von Staphylokokken befunden wurde. (Nachweis durch Mikroskop und Kultivierung.)

1. Versuch. Am 10 Juli 1920 nachmittags 3 Uhr wurden mit einer Platinöse die in der oben genannten Weise auf ihre Giftigkeit geprüften Staphylokokken in den Fornix der linken Konjunctiva eingeführt. Darauf wurde mit dem Daumen eine Minute lang leicht massiert.

Um 5 Uhr desselben Tages zeigten sich die infizierten Augen sämtlich hyperämisch, besonders an dem oberen Rande der Cornea, entsprechend der Ansatzstelle des Musculus rectus superior. Um 10 Uhr Vormittag des folgenden Tages Hyperämie und abnorme Sekretion gesteigert. Insbesondere konnte ich bei No. 4 (cf. Fig. 1) und 5 am Limbus conjunctivae eine phlyktäneähnliche Effloreszenz, etwa stecknadelkopfgross, grauweiss und auf ihrer Oberfläche mit reichlichen erweiterten Kapillaren versehen, beobachten. In der Umgebung dieser Knoten ist die Conjunctiva bulbi besonders hyperämisch, an der entsprechenden Stelle der Cornea keinerlei Veränderung nachzuweisen. Am 21. desselben Monats war nur noch eine Spur der Knoten zn sehen, am 22. waren die Knoten

bei No. 5 völlig verschwunden, bei No. 4 zwei der Knoten völlig verschwunden, einer nur noch eben zu sehen. Am 28. war auch der letzte Knoten verschwunden. Im Gegensatz zur menschlichen Phlyktäne war im Laufe der Entwickelung dieser Knoten niemals ein Epithelverlust zu beobachten.

Tabelle 7.

Tier-Art.	Tier-No.	Augenseite.	Vorbehandlung. Injektion.	No. der positiven Fälle.
Kaninchen	1-6	links	Typus humanus.	No. 4 u. 5.
Kaninchen	7-9	—	Kontrolle	—

2. Versuch. Derselbe Versuch mit den Kaninchen No. 10-13, infiziert mit Typus bovinus und mit den Meerschweinchen No, 15-19, infiziert mit Typus humanus und den Meerschweinchen No. 35, 37 gesund. Resultat: negativ.

3. Versuch. Dieselben Versuche, jedoch ohne das Augenlid zu massieren. Am 30. Juli um 10 Uhr Vorm. wurden die Staphylokokken übertragen. Im Laufe von 4-5 Tagen zeigten sich sämtliche mit den Staphylokokken infizierten Augen hyperämisch mit abnormer Sekretion. Vor allem bei No. 4 war nach 2-3 Stunden an der Stelle, an der beim ersten Versuche 3 Effloreszenzen festgestellt worden waren, die Entwickelung drei neuer Effloreszenzen nachzuweisen und unter der Palpebra tertiana drei neue Effloreszenzen entstanden. Im Laufe weiterer 3 Tage verschwanden zuerst die Effloreszenzen unter der Palpebra tertiana und am 4. Tage verschwanden auch alle anderen ohne auch nur eine Spur zu hinterlassen.

Tabelle 8.

Tierart.	Tier No.	Augenseite.	Vorbehandlung. Injektion.	No. der positiven Fälle.
Kaninchen	1-6	links	Typus humanus	No. 4
—	10-13	—	— bovinus	—
—	7-8	—	Kontrolle	—
Meerschwein	1-19	—	Typus humanus	—
—	15-19	—	tubk. Belastung	—
—	8-10	—	Kontrolle	—
—	31-38	—	—	—

2) Einträufelung des Vaccins des Staphylococcus pyogenes aureus.

Die Darstellung des Vaccins geschah in der folgenden Weise: Drei prozentige Glyzerin-Bouillonkultur von Staphylococcus pyogenes

aureus wurde nach 24 stündiger Kultivierung eine Stunde lang bei 60°C. gekocht und sterilisiert. Durch Verpflanzung auf Agar-Agar wurde festgestellt, dass keine Kolonieenbildung mehr stattfand.

1. Versuch. Während drei Tagen (6.-8. Sept. 1920) wurde dieses so gewonnene Vaccin täglich dreimal im Abstande von etwa 3 Stunden in den linken Konjunktivalsack der Versuchstiere eingeträufelt, während in den rechten Konjunktivalsack als Kontrolle 3 %ige Glyzerin-Bouillon eingeträufelt wurde.

Resultat: Bei dem tuberkulös infizierten Kaninchen No. 17 traten bereits nach 7 Stunden, bei No. 14 nach 26 Stunden und bei No. 16 nach 3 Tagen an dem oberen Teil des Limbus conjunctivae grössere oder kleinere Knoten (Effloreszenzen) hervor. Der Knoten des Kaninchens No. 14 wurde am 4. Tage nach seiner Bildung exstirpiert und in 10 %iger Formollösung fixiert und als Material zur mikroskopischen Untersuchung reserviert. Bei Kaninchen No. 16 war der Knoten schon am 3. Tage nicht mehr nachweisbar. Der Knoten des Kaninchens No. 17 (cf. Fig. 2) war noch nach 14 Tagen vorhanden und wurde am 14 Tage exstirpiert und ebenso wie bei No. 14 fixiert. Hier ist besonders herzorzuheben, dass bei dem gesunden Kontrolltier, Kaninchen No. 21 am 9. Sept. am Limbus conjunctivae, entsprechend dem oberen Cornealrande des linken Auges zwei Knoten von bisher nie beobachteter Grösse sich entwickelten. Lokale Hyperämie verhältnismässig unbedeutend. Knoten gelblich-grauweiss mit sehr geringer Durchsichtigkeit. Die Knoten unterscheiden sich im Aussehen von den bis jetzt beobachteten Knoten. Begrenzung nicht undeutlich. An der Nachbarcornea keine Veränderung. Am 10. desselben Monats wurde das linke Auge exstirpiert und in 10 %iger Formollösung zur mikroskopischen Untersuchung fixiert. Im Allgemeinen zeigt die Konjunktiva der Kaninchen, besonders die der tuberkulös infizierten im Vergleich zu den Meerschweinchen eine stärkere Reaktion, sie wird in kurzer Zeit hyperämisch bei vermehrter Sekretion, was bei den Meerschweinchen nicht der Fall ist. Bei diesen zeigt sich keinerlei Reaktion. In den Kontrollversuchen mit den rechten Augen der Tiere zeigen sich, mit Ausnahme einiger Fälle, in denen sich die Epiphora nach der Einträufelung vermehrt zeigt, keinerlei Veränderung. Aus den w. o. beschriebenen drei Versuchen ging

bereits hervor, dass die Massage auf die Entwickelung der Knoten keinerlei bedeutenden Einfluss hat.

Tabelle 9.

Tierart	Tier No.	Augenseite.	Behandlung. Injektion	No. der positiven Fälle.
Kaninchen	14-18	links	Typus bovinus	14, 16, 17.
dto.	7, 9, 20, 21	dto.	Kontrolle	21
Meerschwein	22-25, 38.	dto.	Typus bovinus	—
dto.	15-17	dto.	tuberk Belast.	—

2. Versuch. Während 2 Tagen (von 9.—10. Sept. 1920) wurde in Abständen von ca. 1 Stunde 8-9 mal täglich dasselbe Vaccin wie in dem vorhergehenden Versuche in den linken Konjunktivalsack eingeträufelt, wobei die Versuchsanordnung ganz dieselbe wie in dem ersten Versuch blieb, nur dass die vier gesunden Kaninchen No. 22-25 als Kontrolltiere hinzugefügt wurden.

Resultat: Bei den Tieren, No. 14, 16, 17, bei denen die Reaktion auch im ersten Versuche positiv ausgefallen war, traten auch jetzt die Knötchen hervor. Im Uebrigen nichts bemerkenswertes. Aus den Konjunktivalsäcken der Kaninchen, bei denen die Reaktion positiv ausfiel, konnten keine Staphylokokken isoliert werden.

3) Einträufelung der dargestellten Gifte des Staphylococcus pyogenes aureus.

Darstellung der Gifte: I. Methode. Es wurden die Reinkultur des Staphylococcus pyogenes auf Agar-Agar-Platten übertragen und die sich entwickelnden Kolonieen mikroskopisch nachgewiesen, nachdem der Nachweis der Pathogenität durch Uebertragen auf die Hornhaut eines Kaninchens geschehen war. Die Kulturen wurden in 3 %iger Glyzerin-Bouillon-Lösung 2 Wochen lang kultiviert und dann mit Hilfe von Lautenschlägers Zentrifuge die Bazillen möglichst isoliert. In der darüberstehenden gifthaltigen Flüssigkeit konnte bei Kultur auf Glyzerin-Agar-Agar keine Bazillen-Entwickelung mehr nachgewiesen werden. Diese Flüssigkeit wurde bei 60°C. eine Stunde lang erwärmt und nach abermaligem Nachweis ihrer Sterilität in der Eiskammer aufbewahrt. II. Methode. Das Toxin wurde dargestellt nach der Methode von Pick, Eisler und Berger (zit. n. Kraus et Levaditi (101)) welche Methode auch von Rosenhauch und Rubert benützt wurde.

1. Versuch. Während drei Tagen (vom 19.—21. Sept. 1920) wurde die 2 %ige wässerige Lösung der nach der oben beschrieriebenen II. Methode dargestellten Gifte 3 mal täglich in die linken Augen von 9 tuberkulös infizierten Kaninchen und 5 ebenso tuberkulös infizierten Meerschweinchen, 5 gesunden Kaninchen und 4 gesunden Meerschweinchen eingeträufelt. Als Kontrolle wurde eine 2 %ige Ammonsulfatlösung in die rechten Augen aller Versuchstiere eingeträufelt.

Resultat: Keinerlei Besonderheit.

2. Versuch. Während drei Tagen (vom 7.—10. Dezember 1920, am 8. wegen einer Störung unterbrochen) wurde 3 mal täglich in Abständen von 3 Stunden das nach der ersten Methode dargestellte Bouillonfiltrat in das linke bezw. rechte Auge der Versuchstiere eingeträufelt (s. a. Tabelle 10), während als Kontrolle in die entgegengesetzten Augen 3 %ige Glyzerin-Bouillon eingeträufelt wurde.

Resultat: Am 4. Tage nach Beginn der Instillation waren am rechten oberen Limbus conjunctivae des Kaninchens No. 17 vier grössere bezw. kleine Knoten zu beobachten, von denen der grösste stecknadelkopfgross und rund war. Die Hälfte der Knoten lag in der Hornhaut. Im Laufe der Zeit verschwanden die Knoten, und zwar zuerst die kleinen und bis zum 21. dsb. Monats verschwanden auch die grösseren vollständig.

Tabelle 10.

Tierart	Tier No.	Augenseite.	Vorbehandlung Injektion	No. der positiven Fälle.
Kaninchen	15, 18	lks.	Tppus bovinns	—
dto.	14, 17	r.	dto.	No. 17
dto.	7, 19, 21, 35	lks.	gesund	—
Meerschwein	3, 10, 35	lks.	Typus humanus	—
dto.	25	lks.	— bovinus	—
dto,	39-42	lks.	gesund	—

4) Uebertragung der Fränkel'schen Diplokokken in den Konjunktivalsack.

Diese Diplokokken wurden aus dem Eiter eines an Sinusitis maxillaris leidenden Patienten isoliert und ihre Dosis letalis an einer Maus mit 1/10 000 nachgewiesen. Nech 24 stündiger Kultivierung auf Blut-Agar wurden sie in den Konjunktivalsack des linken Auges übertragen. Als Versuchstiere dienten 15 tuberkulös infizierte Tiere (darunter 8 Kaninchen und 7 Meersch-

weinchen), 7 tuberkulös belastete Meerschweinchen und 8 gesunde Tiere (3 Kaninchen und 5 Meerschweinchen).

Resultat: vollständig und in allen Fällen negativ.

5) Versuche mit verschiedenen anderen Bakterienarten.

Es wurden Reinkulturen von Koch-Weeks Bazillen, Streptokokken, Heubazillen und saprophytische Staphylokokken unter möglichster bakteriologischer Vorsicht und in zu den vorangehenden Versuchen analoger Weise übertragen, doch waren die Resultate sämtlich negativ, es kam nichts Bemerkenswertes zur Beobachtung.

6) Einträufelung von Alt-Tuberkulin.

1. Versuch. Am 25. Juni 1920 wurde eine einmalige Instillation von einem Tropfen Alt-Tuberkulin in die rechten Augen von 20 tuberkulös infizierten Tieren (Kaninchen No. 1, 2, 4-7, 10-13; Meerschweinchen No. 1 bis 7, 11-13), 5 tuberkulös belasteten Meerschweinchen und 10 gesunden Meerschweinchen vorgenommen.

Resultat: negativ. Bemerkenswert ist das Eintreten einer unregelmässigen, etwas über der Oberfläche der Hornhaut erhabenen, fusiformen Infiltration bei Meerschweinchen No. 7 zwei Wochen nach der Einträufelung. Die Infiltration verstärkte sich deutlich innerhalb 4 Tagen. Das Auge wurde exstirpiert und in 10 %iger Formol-Lösung fixiert.

2. Versuch. Während drei Tagen (vom 20.—22. Juli 1920) wurde täglich einmal ein Tropfen Alt-Tuberkulin in den linken Konjunktivalsack der Versuchstiere eingeträufelt.

Resultat: Bei Meerschweinchen No. 35 trat schon nach 24 Stunden ein Gebilde am Limbus conjunctivae des betreffenden Auges auf, das klinisch von Phlyktäne nicht zu unterscheiden ist. Um 7 Uhr nachmittags des 21. Juli begann die Hyperämie bereits abzuklingen, um am 24. vollständig zu verschwinden. Das andere Auge zeigte bald nach der Einträufelung etwas Tränenfluss, sonst aber nichts Pathologisches.

Tabelle 11.

Tierart.	Tier No.	Augenseite.	Vorbehandlung Injektion.	No. der positiven Fälle.
Meerschwein-	8-10, 31-34	lks.	Typus humanus	——
chen.	35-37	lks.	dto.	No. 35
dto.	15-19	lks.	tub. Belastung	——
dto.	38	lks.	Kontrolle	——

3. Versuch. Während drei Tagen (vom 2.—4. September 1920) wurde 2 mal täglich in Abständen von 3 Stunden ein Tropfen

Alt-Tuberkulin in den linken Konjunktivalsack der Versuchstiere (Kaninchen No. 1, 2, 4-6 und Meerschweinchen No. 9, 10, 33-35, 37) eingeträufelt und danach das Lid etwa 2 Minuten lang massiert.

Resultat: Am 3. Tage nach Beginn des Versuches waren am linken oberen Limbus conjunctivae der Kaninchen No. 5 und 13 vier bis fünf sehr kleine Knötchen zu beobachten, die lebhaft an die Miliar-Phlyktäne des Menschen erinnerten. Bei No. 5 verschwanden diese Knötchen am 3. Tage, bei No. 23 am 4. Tage nach ihrem Auftreten. Am. 4. Versuchstage trat auch bei Kaninchen No. 2 ein solches Knötchen auf, das nach 30 Stunden wieder verschwand. Bei Kaninchen No. 4 und No. 10 traten am 4. Tage nach der ersten Instillation phlyktäne-ähnliche Gebilde auf, die im Laufe von 4-5 Tagen wieder verschwanden.

Die oben mitgeteilten Versuche zeigen indessen, dass die Knötchenbildung von der Massage unabhängig ist, denn sie treten nicht nur bei den Versuchen mit Massage, sondern auch ohne die Massage auf.

Am 2. Versuchstage zeigte der obere Rand der linken Hornhaut des Meerschweinchens No. 34 eine geringfügige Trübung, die am 3. Tage die obere Hälfte der Hornhaut einnahm und schliesslich am 4. Tage die ganze Hornhaut bedeckte. Die Trübung war in ihrem Aussehen der menschlichen Hornhauttrübung bei Keratitis parenchymatosa ähnlich, oberflächlich gestichelt und matt, die hauptsächlichste Trübung findet sich in dem Parenchym. Die am dichtesten getrübte Stelle der Hornhaut ist grauweiss mit einem Stich ins Gelb, dahinzu gesellten sich Photophobia, Epiphora und eine verhältnismässig geringe pericorneale Injektion. Nach 4-5 Tagen hatte die Trübung den Höhepunkt erreicht, alsdann begann sie allmählich abzuklingen und innerhalb 17 Tagen nach dem Auftreten war sie vollständig resorbiert.

Bei Meerschweinchen No. 37 trat eine der eben beschriebenen ganz analoge Trübung auf, die sich aber nicht in demselben Grade zu totaler Trübung ausbreitete, sondern schon nach 4 Tagen abzuklingen begann und nach 8 Tagen vollständig beseitigt war. Im allgemeinen zeigt es sich, dass während die Bindehaut der Kaninchen weit heftiger als die der Meerschweinchen reagiert, bei Meerschweinchen die Hornhaut viel empfindlicher reagiert als bei Kaninchen.

Tabelle 12.

Tierart.	Tier No.	Augenseite.	Vorbehandlung. Injektion.	No. der positiven Fälle.
Kaninchen.	1, 2, 4-6	lks.	Typus humanus	No. 4, 5.
dto.	10-13	lks.	— bovinus	No. 10, 13.
dto.	7, 19-21	lks.	ges. Kontrolle	——
Meerschweinchen.	2-6, 9, 10, 11-13, 33-35, 35	lks.	Typus humanus	No. 2.
dto.	15-21	lks.	tub. Belastung.	——

4. Versuch. Während 3 Tagen (vom 11.—13. Oktober 1920) wurde dreimal täglich in Abständen von 3 Stunden ein Tropfen Alt-Tuberkulin in den Konjunktivalsack des rechten Auges eingeträufelt. Die linken dienten als Kontrolle und blieben unbehandelt. Zu dem Versuch wurden 9 Meerschweinchen benützt. (Tabelle 13)

Resultat: Bei Meerschweinchen No. 38 (cf. Fig. 3) kamen am 4. Tage nach der ersten Instillation am oberen und inneren Limbus conjunctivae, bezw. zur Hälfte auf die Cornea ausgedehnt, rundliche bisher noch nicht beobachtete grössere Knoten zur Beobachtung. Am darauffolgenden Tage wurde das betr. Auge enukleiert und in 10 %iger Formol-Lösung fixiert.

Tabelle 13.

Tierart.	Tier No.	Augenseite.	Vorbehandlung. Injektion.	No. der positiven Fälle.
Meerschweinchen.	22, 25, 38.	lks.	Typus bovinus.	No. 38.
dto.	33, 35	lks.	— humanus.	——
dto.	20, 21	lks.	tub. Belastung.	——
dto.	39, 40	lks.	ges. Kontrolle.	——

d) Versuche mit physikalischen und chemischen Reizen.

1) Künstliche Höhensonne.

Während 19 Tagen (vom 8. Juni bis 26. Juni 1920) wurden die auf Tabelle 14 verzeichneten Meerschweinchen (9 gesunde und 7 tuberkulös infizierte Tiere) täglich einmal mit künstlicher Höhensonne beleuchtet. Ungefähr 28-38cm von dem Leuchtzentrum entfernt beleuchtete ich die linken Augen der Versuchstiere auf 1-5 Minuten, wobei die erste Bestrahlung immer erst 5 Minuten nach Entzündung des Lichtes, d. i. nach Sättigung der Strahlen vorgenommen wurde und die rechten Augen durch Bedeckung mit einem schwarzen Tuche geschützt wurden.

Resultat: Um den Einfluss verschiedener Zeitdauer der Beleuchtung zu prüfen wurden zunächst:

Meerschweinchen No. 1 während 5 Tagen täglich je 1 Minute lang, Meerschweinchen No. 2 während 5 Tagen täglich je 2 Minuten lang und die übrigen Meerschweinchen während 5 Tagen täglich je drei Minuten lang beleuchtet. Da indessen ein Unterschied nicht festzustellen war, habe ich vom 6. Tage an No. 2, 3, 11 und 12 je 5 Minuten lang, all übrigen täglich 3 Minuten lang der Besonnung ausgesetzt. Nach siebenmaliger Beleuchtung zeigte sich bei No. 3 der obere Rand der Hornhaut etwas getrübt, dementsprechend der Limbus conjunctivae ödematös angeschwollen, welche Erscheinungen nach Abkürzung der Beleuchtung auf 3 Minuten wieder verschwanden. Bei No. 12 kamen 20 Stunden nach der 7. Beleuchtung am oberen Rande der Cornea umschriebene Hyperämie mit zwei wenig scharf begrenzten Erhebungen zum Vorschein. Nach 23 Stunden zeigte der betreffende Hornhautteil eine ganz zarte Erosion. Diese Erhebungen begannen nach 8 maliger Beleuchtung, dabei die Beleuchtungsdauer abgekürzt wurde, abzuflachen um schliesslich nach 4 Tagen völlig zu verschwinden.

Da ich möglichst lange den klinischen Verlauf dieser Erhebungen beobachten wollte, so habe ich eine pathologisch-histologische Untersuchung nicht vorgenommen. Nach späteren Erfahrungen weiss ich jedoch, dass diese Erhebungen von den typischen phlyktäne-ähnlichen Effloreszenzen etwas abweichen. Sie sind nicht so scharf begrenzt wie diese und es trat durch sie eine Trübung und Erosion des entsprechenden Hornhautteiles ein, was vielleicht auf ein einfaches Oedem hinweist. In den rechten Augen zeigte sich keinerlei Veränderung.

Tabelle 14.

Beleuchtung mit künstlicher Höhensonne. Versuchstiere Meerschweinchen. linke Augenseite. Entfernung vom Leuchtzentrum: 28-28 cm

Tier No.	Vorbehandlung. Injekti n.	Ordnung u. Zeitdauer der Beleuchtung.		No. der positiven Fälle.
1-7	Typus humanus.	I-V	1-3 Min.	
8-10, 31-36	ges. Kontrol.	I-V	1-3 Min.	12?
2, 3, 11, 12	Typus humanus	VI-VII	5 Min.	
1, 4, 7	dto.	VI-VII	3 Min.	
8-10, 31-36	ges. Kontrolle.	VI-VII	3 Min.	
1-7, 11, 12.	Typus humanus.	VII-XII	3 Min.	
8-10, 31-36	ges. Kontroll.	VII-XII	3 Min.	
1-7, 11, 12	Typus humanus.	XIII-XVII	3 Min.	
8-10. 31, 36	ges. Kontrolle.	XIII-XVII	3 Min.	

2) Beleuchtung mit künstlicher Höhensonne nach Abkühlung des Körpers der Versuchstiere.

In Nord-Japan, besonders in der Echigo-Landschaft, wo während des Winters der Boden fast 4 Monate lang mit Schnee bedeckt ist, ist besonders bei klarem Wetter der grelle Reflex fast unerträglich. In dieser Jahreszeit findet sich dort die Phlyktäne besonders häufig, sodass sich dort seit alters für die Phlyktäne im Volke das Wort "Yukime" (Schneeauge) eingebürgert hat. Dieses besonders häufige Vorkommen der Phlyktäne im Winter hat mich auf die Vermutung gebracht, dass die Phlyktäne durch Kälte und durch Einwirkung der ultravioletten Strahlen, die bei dem hohen Grade der Reinheit der Schneeluft besonders stark wirken müssen, hervorgerufen werden könne. Ich stellte daher die folgenden Versuche an.

Während 5 Tagen (vom 26. Oktober bis zum 30. Oktober 1930) wurden 6 tuberkulös infizierte und 5 gesunde Meerschweinchen täglich einmal abgekühlt und der Wirkung der künstlichen Hohensonne ausgesetzt. Bei Zimmertemperatur (20.0°C) gemessen betrug die Körpertemperatur 36.8—38.1°C. Zur Abkühlung wurden die Tiere in einen grossen Topf mit Wasser von 21°C. 30 Minuten lang eingetaucht, dann herausgenommen in einen weitmaschigen Drahtkorb gestellt und 3 Minuten lang mittels Ventilator abgekühlt. Nach Feststellung der Körpertemperatur, die im Maximum 24°C nicht erreichte, habe ich die Tiere bei einer Entfernung von 28 cm vom Leuchtzentrum 3 Minuten lang der Wirkung der künstlichen Höhensonne ausgesetzt. Nach der Beleuchtung habe ich, um die Tiere wieder etwas zu beleben, sie 2 Stunden lang dem Sonnenlicht ausgesetzt und danach gab ich sie in den Käfig zurück. Im Laufe dieses Versuches ging am ersten Tage das Versuchstier No. 6 ein, an seine Stelle trat das Versuchstier No. 25.

Resultat: Mit Ausnahme von No. 33 und 44, bei denen dem oberen Rande der Cornea entsprechend ein Oedem der Conjunctiva bulbi auftrat, habe ich keine erwähnenswerte Veränderung festgestellt.

3) Abkühlungsversuche.

Während 5 Tagen (vom 6.-10. Oktober 1920) wurden die Versuchstiere (4 tuberkulös infizierte und 4 gesunde Kaninchen) jeden Tag einmal in einem grossen Topfe mit Wasser (18-20°C)

einmal gründlich durchnässt (ca. 10 Min.), in einem weitmaschigen Drahtkorb 10 Minuten lang mit dem Ventilator abgekühlt und dann in den Käfig zurückgegeben.

Resultat: Nach der Abkühlung zeigen alle Tiere eine Abnahme der Körpertemperatur von 2-10°C. Bei den Tieren, bei denen die höchste Herabsetzung der Körpertemperatur eintrat, zeigte sich auffallende Körperschwäche, bei einigen auch eine Parese der hinteren Gliedmassen, von denen sie sich erst erholten, nachdem sie 12 Stunden Erwärmung im direkten Sonnenlicht erhalten. No. 13 ging während des Versuches ein. Die Augen der einzelnen Versuchstiere zeigten noch 5 Tage nach Beendigung des Versuches keinerlei Veränderung.

4) Massage-Versuch.

Während 7 Tagen (vom 30. Oktober bis zum 5. November 1920) wurden die Augen der Versuchstiere jeden Tag einmal mit dem Daumen vom oberen Lid aus (in einer Minute 150 Touren) 3 Minuten lang massiert. Als Versuchstiere dienten: 5 tuberkulös infizierte Kaninchen (No. 14-18), 2 tuberkulös infizierte Meerschweinchen (No. 10 und 13), 4 tuberkulös belastete Meerschweinchen (No. 15-18), 5 gesunde Kaninchen (No. 7, 19, 20, 21, 30) und 2 gesunde Meerschweinchen (No. 44 und 45.)

Resultat: Im allgemeinen zeigten alle Versuchstiere direkt nach der Massage Hyperämie der Conjunctiva bulbi und palpebrae, sowie auch Tränenfluss. Bei Meerschweinchen verschwanden diese Symptome in 1-2 Stunden, bei Kaninchen jedoch hielt die Hyperämie bis zur Massage am folgenden Tage an und wurde allmählich stärker, besonders zeigte sich das bei dem Kaninchen No. 20, bei dem zu hochgradiger Hyperämie mit abnormer Sekretion sich eine Trübung des oberen Teiles der Cornea gesellte. Am 5. Tage kam auch am unteren Rande der Cornea eine geringe Trübung in Erscheinung. Am 6. Tage zeigte sich eine leichte Erosion, die sich mit Fluorescin-Natrium-Lösung deutlich grünlich verfärbt. Nach Aussetzen der Massage trat eine allmähliche Besserung ein, nach 2 Wochen trat völlige Ausheilung unter Zurückbleiben einer Makula ein. Bei Kaninchen No. 15 zeigte ebenfalls nach 7 Tagen die untere Hälfte der Hornhaut eine Trübung mit Erosion. Nach

Aussetzen der Massage bis zum 17. November schritt der Krankheitsprozess immer weiter fort bis die ganze Cornea getrübt war. Von da an bis zum 23. November heilte dann die Trübung unter Zurücklassung einer Makula aus. Bei den Kaninchen No. 18 und 19 und allen Meerschweinchen (Ausnahme No. 18) trat nach der Massage die w.o. erwähnte deutliche Reaktion ein, die jedoch in wenigen Stunden zurücktrat und keine beständige Veränderung zurückliess. Bei Meerschweinchen No. 18 ergab sich nach 6 Tagen eine kleine punktförmige Infiltration mit geringer Erhebung in der Mitte der rechten Hornhaut. An demselben Tage wurde das Auge exstirpiert und in 10 %iger Formol-Lösung fiziert.

5) Einführung verschiedener Fremdkörper in den Konjunktivalsack.

Bei Ausführung dieser Versuche habe ich solche Fremdkörper gewählt, die unter gewöhnlichen Verhältnissen in den Konjunktivalsack eindringen könnten, wie Zahnpulver, Asche, Sand, Politur-Pulver, Seife und das weisse Schminkpulver. Unter Ausschluss jeder Möglichkeit einer Bakterien-Infektion wurden diese Fremdkörper in den Konjunktivalsack der Tiere eingebracht. Jeder Versuch dauerte mindestens 3 Tage lang an, wobei täglich einmal das Versuchsmaterial eingeführt wurde. Die Versuche wurden an 16 Tieren vorgenommen.

Resultat: Nichts Erwähnenswertes.

6) Einträufelung von Chrysarobin-Lösung.

Während drei Tagen (vom 23.-25. September 1920) wurde täglich einmal eine 1 %ige Chrysarobin-Chloroform-Lösung in den linken Konjunktivalsack eingeträufelt und in den rechten Konjunktivalsack, als Kontrolle, nur Chloroform. Als Versuchstiere dienten: 4 tuberkulös infizierte (No. 1, 2, 11, 13) und 4 gesunde Kaninchen (No. 7, 19, 20, 21), weiterhin 8 tuberkulös infizierte (No. 2, 3, 6, 12, 13, 22, 25, 38) und 3 tuberkulös belastete Meerschweinchen (No. 15-17).

Direkt nach der Instillation reagieren die Kaninchen allgemein ziemlich heftig mit Hyperämie der Konjunktiva, Tränenfluss, Lichtscheu und mit einer innerhalb 2 Stunden allmählich steigenden

Sekretion und Oedem verbunden. Dagegen reagierte die Konjunktiva der Meerschweinchen weit weniger heftig, am ersten Tage trat überhaupt keine Konjunktivitis auf. Innerhalb 2 Tagen vermehrte sich die Sekretion bei den Kaninchen immer mehr, ebenso, wenn auch in geringerem Umfange, bei den Meerschweinchen. In 3 Tagen zeigte sich bei der Mehrzahl Verklebung der Augenlider mit Sekret, sodass sich die Augen nur noch nach Benetzung mit lauwarmem Wasser öffnen liessen. Innerhalb 4 Tagen, d. i. nach Aussetzen der Instillation begannen bereits alle diese Symptome abzuklingen und innerhalb 5 Tagen waren sie verschwunden und hinterliessen nur einen Ausfall der Wimpern an beiden Lidern. Bei den Meerschweinchen zeigte sich auch eine Veränderung der Hornhaut. Schon nach 3 Tagen zeigte sich bei No. 22 eine Trübung der linken Cornea, die am nächsten Tage schon so dicht wurde, dass man durch die Hornhaut hindurch die Pupille nicht mehr sehen konnte. Diese Erscheinung verschwand bis zum 10. Oktober unter Hinterlassung einer ganz zarten Nubecula im Zentrum der Cornea. Auch bei den Meerschweinchen No. 15-17 und 25 stellten sich ähnliche Trübungen der Hornhaut ein, insbesondere bei No. 15 erinnert das Aussehen der Trübung an Keratitis parenchymatosa. Auch diese Trübungen heilten unter Hinterlassung mehr oder weniger dichter Narben der Hornhaut völlig aus. Bei dem Meerschweinchen No. 38 konnte man 4 Tage nach Beginn der Instillation eine punktförmige graue Infiltration, die subepithelial in der Mitte der zarten Trübung der Hornhaut sitzt, feststellen. In 5 Tagen wurde diese Infiltration, nach dem Zurücktreten der umgebenden Trübung, besonders auffällig, sodass ihr Aussehen besonders lebhaft an Phlyktäne erinnerte. Dieses Auge wurde 5 Tage nach Erscheinen der Infiltration exstirpiert und in 10 %iger Formollösung fixiert. Die rechten Augen, in die als Kontrolle Chloroform eingeträufelt worden war, zeigten zuerst, namentlich bei den Kaninchen mässige Reaktion, die aber bald wieder abklang. Trotz der stürmischen Reaktionserscheinungen kann auch hier von einer regelrechten Phlyktänebildung nicht die Rede sein.

7) Instillation von Kupfersulfat-Lösung.

Während 4 Tagen (vom 1.-4. November 1920) wurde 2 mal täglich (am ersten Tage nur einmal) 1 % ige Kupfersulfatlösung in den rechten Konjunktivalsack der Versuchstiere eingeträufelt. Als Versuchstiere dienten: die tuberkulös infizierten Kaninchen No. 1, 2, 4, 6, 10, 11, die Kaninchen No. 22-24, 25, 32 und die Meerschweinchen No 26-30, welchen letzteren 9 Tieren 3 Wochen vorher eine 10 % ige Alt-Tuberkulin-Lösung in einer Menge von 3 ccm bezw. 2 ccm subkutan injiziert worden war, weiterhin 2 gesunde Kaninchen No. 34 und 35 und 5 gesunde Meerschweinchen No. 39-43.

Resultat: Unmittelbar nach der Instillation war keine Reaktion zu beobachten, innerhalb einer Stunde aber wurden die Konjunktiva der Kaninchen alle hyperämisch, sie sonderten ein schleimiges Sekret ab und einige wurden mit einer Pseudomembran bedeckt. Bei den Meerschweinchen war dagegen keine nennenswerte Veränderung zu beobachten, mit Ausnahme einer Trübung des rechten oberen Teiles der Hornhaut bei No. 43, die aber innerhalb 6 Tagen nach Aussetzen der Instillation verschwand.

Abschnitt 2.) Versuche an tuberkulinisierten Tieren.

a) Methode der Injektion des Alt-Tuberkulin und No. der infizierten Tiere.

Ich wandte Alt-Tuberkulin, welches mit 0.5 %iger Karbollösung auf 10 % verdünnt worden war, an und injizierte diese Lösung auf der rechten Bauchseite der Tiere (Kaninchen) subkutan in Mengen von je 3 ccm. Bei Meerschweinchen wurden je 2 ccm injiziert. Als Versuchstiere dienten: Kaninchen No. 22, 24, 25, 32, Meerschweinchen No. 15-19 (tuberkulös belastet) No. 26-30 (gesund).

Nachdem die erste Injektion am 9. bezw. 10 Oktober bei allen Tieren an der rechten Bauchseite vorgenommen worden war, wurde am 4. Dezember 1920 dieselbe Dosis derselben Lösung auch an der linken Bauchseite subkutan injiziert.

b) Uebertragung bezw. Einträufelung der Bakterien oder ihrer Gifte.

1) Uebertragung der Reinkultur des Staphylococcus pyogenes aureus.

Am 14. Oktober 1920 wurde eine Platinöse mit der 24 Stunden lang kultivierten Reinkultur des Staphylococcus pyogenes aureus in den rechten Konjunktivalsack der obengenannten Versuchstiere, sowie auch der gesunden Meerschweinchen, eingebracht. Dabei wurde zuerst die Fornix conjunctivae mit der Bazillenkultur eingerieben, alsdann auch die untere Fornix.

Resultat: 6 Stunden nach der Bakterieninfektion konnte man an einer Stelle dem oberen Rande der Cornea entsprechend in der Ansatzgegend des Rectus superior eine Hyperämie der Conjunctiva bulbi mit abnomer Sekretion beobachten, ohne dass indessen irgendwelche knotenförmige Gebilde aufgetreten wären. Dagegen war bei den Kaninchen keinerlei Reaktion zu beobachten. In den linken Augen, die als Kontrolle dienten, war keinerlei Veränderung nachzuweisen.

2) Einträufelung des Vaccins des Staphylococcus pyogenes aureus.

Dieses Vaccin wurde auf dieselbe Weise wie bereits w. o. beschrieben dargestellt. Während 4 Tagen (vom 7.—10. Dezember 1920) wurde täglich drei mal aller drei Stunden das Vaccin in den linken Konjunktivalsack eingeträufelt. Als Kontrolle wurde die 2 %ige Glyzerin-Bouillon, die zur Darstellung des Vaccins gedient hatte, eingeträufelt.

Resultat: Bei Kaninchen trat mit einer oder zwei Ausnahmen Hyperämie und abnorme Sekretion auf. In 4 Tagen nach Beginn der Einträufelung kamen 5 kleine Effloreszenzen am Limbus conjunctivae eines Kaninchens No. 22, nur wenig von dem oberen Rande der Cornea enrfernt in Verbindung mit mehr oder weniger starker Hyperämie zum Vorschein. Von diesen Gebilden war drei Tage nach Beendigung der Einträufelung nur noch eine Spur zu sehen und nach 5 Tagen waren sie ohne Exulcelation spurlos verschwunden.

Tabelle 15.

Tierart.	Tier No.	Vorbehandlung. Injektion.	No. der positiven Fälle.
Kaninchen.	22–25	3 Tage v. d. Vers. 3 ccm 10 % Alt-Tuberk.	No. 22
Meerschweinchen.	15–19	dsbe. u. tub. belastet.	—
dto.	26–30	dsbe. Injekt. sonst gesund. Kontrolle.	—

3) Einträufelung der Bouillonlösung des Staphylokokkengiftes.

Während drei Tagen (15.-18. Oktober 1920) wurde die Bouillon-Lösung der Staphylokokkengiftes (vergl. a. s.) täglich 3 bezw. 4 mal in Abständen von drei Stunden in den linken Konjunktivalsack der Versuchstiere eingeträufelt. Als Versuchstiere dienten: die tuberkulinisierten und belasteten Meerschweinchen No. 15-19, die tuberkulinisierten Meerschweinchen No. 26-30, die tuberkulinisierten Kaninchen No. 22, 24, 25, 32, die gesunden Kaninchen No. 28 und 31. Neu kamen hinzu die Kaninchen No. 33-35, denen 0.2ccm einer 10 %igen Emulsion des Zentralnervensystems eines Kaninchens, welches das Lyssagift enthalten sollte, subdural injiziert und bei denen innerhalb 23 Tagen keine Tollwuterscheinung aufgetreten war.

Resultat: Nach 4 maliger Einträufelung konnte man bei den Kaninchen No. 22 und 24 am Limbus conjunctivae der linken Augen dem oberen Rande der Cornea entsprechend kleine Knötchen mit lokaler Hyperämie beobachten, die am 19. bezw. 21. Okt. wieder spurlos verschwanden. Bei Kaninchen No. 34 trat dem oberen Rande der Cornea entsprechend am 19. Oktober ein kleiner Knoten auf, der schon am 21. Okt. wieder völlig verschwand. Sonst zeigte sich bei den Kaninchen No. 20, 25, 30 und 35 an der Konjunktiva des linken Auges mehr oder weniger starke Hyperämie mit abnormer Sekretion, die nach Aussetzung der Instillation bald zurücktrat. Bei den Meerschweinchen war keine nennenswerte Veränderung zu beobachten. Die Untersuchung des Sekretes der Tiere, bei denen die Reaktion positiv ausgefallen war, (Kaninchen No. 34 unterblieb die baktereologische Untersuchung) konnte keine Bakterien nachweisen.

Tabelle 16.

Tierat.	Tier No.	Vorbehandlung. Injektion.	No. der positiven Fäll.
Kaninchen	22, 24, 25, 32.	Alt-Tuberkulin	22, 24.
dto.	28, 31	gesund.	—
dto.	33-35	subdur. 0.2 ccm des mit 10 % iger Karbollös. verd. Zentralnervens. e. Kanin.	34
Meerschweinchen	15-19	Alt-Tuberkulin. Belast.	—
dto.	26-30	Alt-Tuberkulin.	—
dto.	39-45	gesund.	—

4) Instillation von Alt-Tuberkulin.

Während 4 Tagen (vom 9.—12. Oktober 1920) wurde Alt-Tuberkulin 3mal täglich in Abständen von 3 Stunden in den rechten Konjunktivalsack der Versuchstiere eingeträufelt. Als Versuchstiere dienten: die 4 tuberkulinisierten Kaninchen No. 22, 24, 25 und 32, die 5 tuberkulinisierten Meerschweinchen mit tuberkulöser Belastung No. 15-19 und 5 tuberkulinisierte Meerschweinchen No. 26-30. Die linken Augen blieben als Kontrolle ohne Behandlung.

Resultat: Im allgemeinen reagierten alle Tiere unmittelbar nach der Instillation mit mehr oder weniger Tränenfluss, der bei den Meerschweinchen nach kurzer Zeit wieder zurücktrat. Die Bindehaut der Kaninchen reagierte weit heftiger als die der Meerschweinchen, vor allem bei den Kaninchen No. 22 und 24 traten Hyperämie und Oedem der Konjunktiva verbunden mit Lichtscheu und abnormer Sekretion, die bis zum 3. Tage fortschritt, stark hervor, um weiterhin trotz der Einträufelung allmählich zurückzutreten und schliesslich noch einen Tag vor der Beendigung der Instillation vollkommen auszuheilen.

Abschnitt 3) Versuche an tuberkulös belasteten Tieren.

Unter tuberkulös belasteten Tieren verstehe ich, wie w. o. bereits auseinandergesetzt, solche Tiere, die von nachweislich tuberkulösen Eltern geboren wurden und bis mindestens 2 Monate nach der Geburt mit den Eltern den Käfig teilten. Sie zeigen demnach klinisch sämtlich keine Tuberkulose-Symptome und auch nach der pathologisch-anatomischen Untersuchung der hier in Frage kommenden 5 Tiere war makroskopisch nirgends eine tuberkulöse Veränderung festzustellen.

Die an den tuberkulös belasteten Tieren angestellten Versuche sind ganz in derselben Weise, wie w. o. bereits ausführlich dargestellt, ausgeführt worden. Ich kann mich daher hier auf eine tabellarische Uebersicht der Versuchsmethode und Ergebnisse beschränken.

Die bei Meerschweinchen No. 18 im Bereich der Pupille auftretende Infiltration der Hornhaut wurde durch histologische Untersuchung als nicht phlyktänulär erkannt. Es kam also bei diesen Versuchen in keinem Falle zur Bildung phlyktäne-ähnlicher Knoten.

Tabelle 17.

Versuche an tuberkulös belasteten Meerschweinchen.

Versuchsdatum.	Tier No.	Versuchsbedingungen.	Versuchs-anordnung.	Positive Fälle.
26/IX.—8/IX.	15-17	Einträuf. Staphylokok.	I.	—
10/VI.—	15-21	Uebertrag. Fränkelsche Pneumokokken.	I.	—
25/VI.		1mal. Einträuf. Alt-Tuberkulin.	I.	—
20/VII.—22/VII.	15-19	1mal. tägl. in 3 Tagen. dto.	II.	—
2/IX.—4/IX.	15-21	2mal. tägl. in 3 Tagen. dto.	III.	—
11/X.—13/X.	20-21	3mal. tägl. in 3 Tagen. dto.	IV.	—
30/X.—5/XI.	15-19	1mal. tägl. in 7 Tagen. Massage des lk. Auges.	I	Bei No. 18 in 6 Tagen Bildung punktf. Infiltration a. Cornea. Traumatische filtration.
23/IX.-25/IX.	15-17	1mal. tägl. Einträuf. einer 1%igen Chrysalobinlösg.	I	—
30/IX.—2/X.	18-21	1mal. tägl. in 3 Tagen Einf. v. Zahnpulver	I.	—

Abschnitt 4) Hungerversuche.

Um den Einfluss der Abschwächung, des Tierkörpers auf das Auftreten der Phlyktäne zu beobachten, wurde den Versuchstieren während 7 Tagen (vom 25.-31. Dezember 1920) das Futter vorenthalten. Als Versuchstiere dienten: die tuberkulös infizierten Kaninchen No. 1, 2, 4, 5, 14, 15, die tuberkulös infizierten Meerschweinchen No. 3, 10 u. 25, die tuberkulinisierten und tuberkulös belasteten Meerschweinchen No. 15-21 und die gesunden Meerschweinchen No. 39, 40, 45. Meerschweinchen No. 3 und 40 gingen schon nach 3 Tagen ein. Innerhalb 4-7 Tagen gingen dann weiter die Meerschweinchen No. 10, 18 und 21 zugrunde, ohne dass bei irgend einem der Versuchstiere irgendwelcher Einfluss auf die Augen nachzuweisen gewesen wäre.

Abschnitt 5) Versuche an künstlich anämischen Tieren.

Als Versuchstiere dienten die gesunden Kaninchen No. 36-45. Im Laufe von mehr als 48 Tagen wurde täglich einmal 10 ccm Blut pro kg Körpergewicht aus der Randvene des Ohres entnommen, bis Lipämie eintrat. Auf diese Weise wurde Lipämie in spätestens 10 Tagen erzielt, worauf nach einer Unterbrechung des Blutentzuges auf 10-14 Tage der frühere normale Zustand wiederhergestellt wurde. Während des Versuches wurde der Hämoglobingehalt

(n. Sahli) täglich bestimmt und ebenso täglich das Körpergewicht der Tiere festgestellt.

Resultat: Im Verlauf des Versuches wurde ab und zu eine geringfügige Hyperämie der Conjunctiva bulbi besonders am oberen Rande der Hornhaut beobachtet. Sonst nichts Erwähnenswertes.

Bei No. 42 aber, wie in Tabelle 18 dargestellt, traten, nachdem nach den ersten 10 Tagen der Blutentziehung diese ausgesetzt wurde und der Hämoglobingehalt auf 42 % gesunken war, an einer dem oberen Rande der Hornhaut entsprechenden Stelle 2 kleine Knoten mit Hyperämie auf. Diese Knoten entsprachen in ihrem Aussehen ganz den bei den tuberkulösen und tuberkulinisierten Tieren auftretenden Knoten und heilten in 7 Tagen ohne Hinterlassen irgendwelcher Spur aus. No. 36 wurde aus bestimmten Gründen getötet als der Hämoglobingehalt bis nahe an 26 % gesunken war, sodass dieses Tier nicht weiter beobachtet werden konnte. No. 38 ging 3 Tage nach Beginn der Blutentziehung ein, nachdem der Hämoglobingehalt auf 36 % gesunken und nach Aussetzen der Blutentnahme wieder auf 60 % gestiegen war. No. 43, 44, 45 wurden durch einen Angriff durch Wanderhunde vernichtet, als der Hämoglobingehalt bereits auf 35-45 % gesunken war.

Die übrigen 5 Kaninchen (No. 37, 39, 40, 41, 42) konnten gut beobachtet werden und gebe ich aus ihrer Zahl in der nachstehenden Tabelle nur einen als typisch wieder, von dem sich alle anderen nur durch kleine individuelle Schwankungen unterscheiden.

Tabelle 18.

Kaninchen No. 42. Körpergewicht 1868 g. Hämoglobingehalt 76 %.

Tag d. Blutentn.	Hämoglobingehalt. % (n. Sahli)	Entzog. Blutmenge.	Körpergew. g.	Bemerkungen.
2/III.	76	18	1868	
3.	80	10	1728	
4.	55	5	1685	
5.	49	0	1725	
6.	52	18	1868	
7.	43	18	1800	
8.	34	18	1806	
9.	30	18	1800	
10.	26	17	1798	Erscheinen d. Lip.
11.	19		1820	Unterbr. d. Blut-
12.	25		1710	entziehung.

Tag d. Blutenin.	Hämoglobingehalt. % (n. Sahli)	Entzog. Blutmenge.	Körpergew. g.	Bemerkungen.
14.	28		1678	
16.	40		1788	
18.	42		1680	Entw. v. 2 Knoten.
20.	54		1681	
22.	58		1820	
24.	56		1800	
26.	55		1790	
28.	60		1800	
30.	70		1825	nur noch Spur d. Knoten.

Abschnitt 6) Versuche an gesunden Tieren.

Es handelt sich hier um die bei vorhergehenden Versuchen als Kontrolltiere benützten gesunden Tiere. Eine Wiederholung der Beschreibung kann ich mir daher ersparen, sondern beschränke mich auf eine tabellarische Uebersicht und die Besprechung eines positiven Falles, dem des Kaninchens No. 21. Dieses Tier hatte ich am 26. August als gesund von dem Tierhändler gekauft und hatte es auch ein durchaus gesundes Aussehen. Am 2. September fand ich nun bei diesem Tiere am oberen Limbus conjunctivae zwei nebeneinanderstehende stecknadelkopfgrosse Knoten. Im Vergleich zu den experimentell erzeugten Knoten zeigten sich diese etwas mehr gelb und durchscheinend. Diese Knoten traten schon am nächsten Tag, eine nur unwesentliche Spur zurücklassend, zurück. Nach der Einträufelung von Staphylokokken-Vaccin in den linken Konjunktivalsack traten dann zwei grosse, ovale Knoten von wachsartigem Aussehen auf, in deren Umgebung sich eine verhältnismässig schwache Hyperämie zeigte, und zwar trat diese Erscheinung an der Stelle auf, an der die w. o. beschriebenen Knötchen aufgetreten waren. Dieses Auge wurde am Tage nach dem Auftreten der Knötchen exstirpiert und in 10 %iger Formollösung fixiert. Ich nahm nun an, dass dieses Tier von fremden Tierhändlern gekauft und wahrscheinlich früher schon als Versuchstier benützt, vielleicht bei dieser Gelegenheit tuberkulös infiziert worden sei, da es bei mir nie mit tuberkulösen Tieren irgendwie in Berührung gekommen war. Das Tier ging bald nach dem Versuche an irgend einer nicht festzustellenden Krankheit ein. Bei der Sektion konnten keinerlei tuberkulöse Veränderungen nachgewiesen werden.

Tabelle 19.

Versuchsdatum	Tier-Art	Tiernummer	Methodik d. Versuche	Ordnung d. Versuche	Nummer d. positiv. Fälle
18/VI'20	Kaninchen	7—9	Einführung d. Staph. pyog. aur. in den Konjunktivack	I	——
21/VI	Meerschweinchen	35, 37.	dto.	II	——
30/VI	Kaninchen	7—9	dto:	III	——
,,	Meerschweinchen	8—10 31—38	dto.	,,	——
6/IX—8/IX	Kaninchen	7, 9, 10. 20, 21.	Während 3 Tagen 3 mal tägl. das Vaccin d. Staph. pyog. aureus eingeträufelt.	I	21.
9/IX—10/IX	,,	7, 9, 10. 20—25	Während 2 Tagen 5 mal tägl. dto.	II	——
19/IX—21/IX	,,	7, 22, 24, 25.	Während 3 Tagen 3 mal tägl. wässerige Lösung des Staphylokokkengiftes in d. Konjunktivalsack eingeträufelt.	I	——
,,	Meerschweinchen	22—26	dto.	I	——
7/XII—10/XII	Kaninchen	7, 19, 21. 35.	Während 3 Tagen 3 mal tägl. die Pouillon-Lösung von Staphylokokkengift in d. Konjunktivalsack eingeträufelt	II	——
,,	Meerschweinchen	39, 41, 42.'	dto.	,,	——
17/VIII	Kaninchen	8, 10.	Einführung d. Frankel'schen Diplokokken in d. Konjunktivalsack.	I	——
,,	Meerschweinchen	9, 10. 31. 33, 36.	dto.	,,	——
10/X	Kaninchen	7, 19. 20, 30.	Einführung d. Koch-Wecks'schen Bazillen in den Konjunktivalsack.	I	——
,,	Meerschweinchen	39—45.	dto.	,,	——
14/XI	,,	39—45.	Einführung d. Streptokokken in den Konjunktivalsack.	I	——
17/XII	Kaninchen	19—21.	Einführung d. Reinkultur d. Heubazillen in den Konjunktivalsack.	I	——
,,	Meerschweinchen	40—43.	dto.	I	——
18/XII	Kaninchen	19.	Einführung d. Reinkultur von saprophytischen Staphylokokken.	I	——
,,	Meerschweinchen	44, 45.	dto.	I	——
25/VI	,,	8—10, 32—38.	Einmalige Einträufelung von Alt-Tuberkulin in d. Konjunktivalsack.	I	——
20/VII—22/VII	,,	38.	Während 3 Tagen 2 mal tägl. Einträufelung von Alt-Tuberkulin in d. Konjunktivalsack.	II	——

Versuchsdatum	Tier-Art	Tiernummer	Methodik d. Versuche	Ordnung d. Versuche	Nummer d. positiv. Fälle
2./IX—4./IX	Kaninchen	7, 19—21	Während 3 Tagen 2 mal tägl. dto.	III	——
11./X—13./X	Meerschweinchen	39, 49.	dto.	IV	——
8./VI—26./VI	"	8—10, 31—36.	Beleuchtung mit künstlicher Höhensonne.	I	——
26./X—30./X	"	38—43	Beleuchtung mit künstlicher Höhensonne nach Abkühlung d. Tierkörper.	I	——
6./IX—10./X	Kaninchen	7, 19—21.	Abkühlung d. Tierkörper mit Wasser u. durch Fächeln.	I	——
30./—5./XI	"	7, 19—21.	Während 7 Tagen 1 mal tägl. Massage der Augen.	I	——
"	Meerschweinchen	44, 45.	dto.	I	——
20./VII—27./VII	Kaninchen	7.	Während 3 Tagen 1 mal tägl. Politurpulver in d. Konjunktivalsack eingeführt.	I	——
24./VII	"	7.	Nur 1 mal Asche in d. Konjunktivalsack eingeführt.	I	——
19./IX—21./IX	"	19—21.	Während 3 Tagen 1 mal tägl. weisses Schminkpulver in d. Konjunktivalsack eingeführt.	I	——
9./X—11./X	"	26—28.	Während 3 Tagen 1—2 mal tägl. Eintröpfelung d. ca. 1.25 % Seifen-Lösung	I	——
"	Meerschweinchen	41—45.	dto.	I	——
30./IX—2./X	Kaninchen	22, 24, 25.	Während 3 Tagen 1 mal tägl. Zahnpulver eingeführt.	I	——
23./IX—25./IX	"	7, 19—21.	Während 3 Tagen 1 mal tägl. 1.0 % Chrysalobin-Lösung in d. Konjunktivalsack eingeführt.	I	——
1./XI—4./XI	Meerschweinchen	39—43.	Während 4 Tagen 2 mal tägl. 1.0 % Kupfersulfatlösung in d. Konjunktivalsack eingetröpfelt.		——

Anmerkung zu Tabelle 19: Die Versuche, die an gesunden und tuberkulinisierten Tieren gleichzeitig ausgeführt wurden, sind denen in Tabelle 19 beschriebenen analog und kann daher hier auf ihre Beschreibung verzichtet werden. Es wurde in diesen Versuchen nichts Erwähnenswertes beobachtet.

Abschnitt 7) Tabellarische Uebersicht über positiv ausgefallene Fälle.

Tabelle 20.

Tier-Art.	Nummer d. positiven Fälle	Vorbehandlung.	Arten der äusseren Reize.	Ordn. d. Vers	Abriss der Resultate.
Kaninchen	4, 5,	Infektion d. Tuberkelbazillen	Einführung d. Staphylococcus pyog. aur. mit Massage	I	Auftreten d. phyktäne-ähnlichen Gebilde nach 19 Stunden der Übertragung u. zw. bei No. 4 in 10 Tagen. bei No. 5 in 4 Tagen verschwunden.
„	4.	dto	„	III	Auftreten 23 Stunden nach Übertragung, spurlos in 4 Tagen verschwunden.
„	14, 16, 17.	dto.	Einträufelung d. Staphylococ. pyog. aur.	I	Auftreten in 26 Stunden bei No. 14, in 4 Tagen das Auge mit Efflores. exstirpiert. Bei No. 16 in 3 Tagen aufgetr. u. in 5 Tagen verschwunden. Bei No. 17 in 23 Stunden aufgetr. u. nach 13 Tagen exstirpiert.
„	21.	gesund	dto.	I	Auftreten in 4 Tagen nach d. Beginn d. Einträufelung, in 5 Tagen exstirpiert.
„	17. (recht)	Infektion d. Tuberkelbazillen.	Einträufelung d. Bouillonlösung v. Staphylokkengift.	I	Auftreten in 4 Tagen, in 12 Tagen verschwunden.
„	4, 5, 10, 13.	Infektion d. Tuberkelbazillen.	Einträufelung d. Tuberkulins.	III	Auftreten in 3—4 Tagen, in 4—5 Tagen verschwunden.
„	22.	Injektion d. Alt-Tuberkulin.	Einträufel. v. Vaccin d. Staphyloc. pyog. aur.	I	Auftreten in 4 Tagen, in 3 Tagen verschwand.
„	22, 24.	dto.	Einträufel. d. Bouillon-Lösung d. Staphylokkengiftes.	I	Auftreten in 3 Tagen, in 3 Tagen verschwunden.
Meerschw.	7 (recht)	Infektion d. Tuberkelbazillen.	Einträufelung v. Alt-Tuberkulins.	I	Auftreten in 14 Tagen, an demselben Tage exstirpiert.
„	35.	dto.	dto.	II	Auftreten in 29 Stunden, in 2 Tagen verschwunden.
„	2.	dto.	dto. mit Massage.	III	Auftreten in 3 Tagen, in 35 Stunden verschwand.
„	38. (recht)	dto.	Einträufelung v. Alt-Tuberkulin.	IV	Auftreten in 4 Stunden, am nächsten Tage exstirpiert.
„	38.	dto.	Einträufelung v. 1.0 % Chrysalobin-Lösung.	I	Auftreten in 4 Tagen, in 6 Tagen exstirpiert.
Kaninchen	34.	Subdurale Injekt. d. Emulsion d. Zentral-Nervensyst. e. Kaninchens.	Einträufel. d. Bouillon-Lösung d. Staphylokok.-giftes.	I	Auftreten in 4 Tagen, in 2 Tagen verschwunden.
„	42. (recht)	Anaemie.	Keinerlei Reiz.		Auftreten in 4 Tagen nach dem Aussetzen d. Blut-Entziehung nach Herabsetzung d. Haemoglobin gehaltes auf 19. % (Sahli) und in 12 Tagen verschwunden.

Abschnitt 8) Pathologische Anatomie der experimentell erzeugten phlyktäne-ähnlichen Gebilde.

Da ich bei möglichst vielen Fällen den klinischen Verlauf eingehend beobachten wollte, so war es nicht möglich alle experimentell erzeugten Gebilde pathologisch-anatomisch zu untersuchen. Nur in den w. o. näher bezeichneten Fällen habe ich die mit den phlyktäne-ähnlichen Gebilden behafteten Bulbi in toto exstirpiert, in 10 %iger Formol-Lösung fixiert und nach der Fixation das den oder die Knoten enthaltende vordere Bulbussegment kalottenartig entfernt. Alsdann wurde in aufsteigendem Alkohol nachgehärtet, in Zelloidin eingebettet und wie gewöhnlich zerlegt, nur bei Kaninchen No. 38 wurden Schnittserien angefertigt. Zur Färbung benützte ich hauptsachlich Hämatoxylin-Eosin, gelegentlich auch Eisenhämatoxylin nach van Gieson.

Kaninchen No. 21. (vergl. Fig. 4, 7, 8) Der Knoten besteht aus einer Rundzelleninfiltration, die zum grössten Teile am Limbus conjunctivae sitzend bis in den subepithelialen Teil des Bulbus conjunctivae hineinreicht. Der Herd ist verhältnismässig streng begrenzt. Das Epithel ist durch die Infiltration etwas nach aussen emporgewölbt, auf der Höhe der Kappe etwas verdünnt, jedoch überall gut erhalten; die Anordnung der Pigmentepithelien, die auf der unteren Schicht des Epithels sitzen, ist etwas unregelmässig, im Uebrigen ist keinerlei Veränderung zu konstatieren. In der oberen Schicht des Epithels, je näher sie an diese herankommen, sind die Plattenzellen aufgebläht, die Kerne schwach oder gar nicht gefärbt. Der Zellkörper selbst sind ebenso schwach gefärbt und über die verhältnismässig gesunde Schicht gelagert. An der Stelle aber, wo die Anordnung des Epithels unregelmässig ist, zeigt sich ein allmählicher Uebergang von dem gesunden zu dem obenerwähnten. Wenn die Zellen der subepithelialen Infiltration auch hauptsächlich aus Rundzellen bestehen, so trifft man doch hie und da auch eosinophile Zellen. Die Anzahl der Rundzellen, welche sich in der Epithelschicht finden, ist verhältnismässig gering.

Kaninchen No. 17. (vergl. Fig. 5, 9, 10) Das Knötchen zeigt einen dem vorhergehend beschriebenen ähnlichen Bau. Es unterscheidet sich von jenem nur dadurch, dass sich im Zentrum der Rundzelleninfiltration verhältnismässig viele epitheloide Zellen

finden. Riesenzellen sind nicht zu beobachten. Im Epithel ist die Infiltration der Rundzellen nur ganz unbedeutend. Der unterhalb des Knötchens gelegene Teil des Parenchym's sowie der Sklera zeigt ganz normales Aussehen. Stellenweise bemerkt man auch im Knötchen enge, nur aus einer Endothellage bestehende Gefässe, welche Blut enthalten.

Kaninchen No. 14. (vergl. Fig. 11, 12) Wie in den beiden vorhergehenden Knötchen, so liegt auch dasjenige dieses Falles unter dem Epithel und besteht hauptsächlich aus mehr oder weniger dicht aneinandergedrängten Rundzellen mit vereinzelten polynukleären Leukozyten und eosinophilen Zellen. Vereinzelt begegnet man auch einigen mit Blut gefüllten Kapillaren.

Meerschweinchen No. 38. (Vergl. Fig. 6, 13, 14) Mit mehr oder weniger Leukozyten vermischt findet man auch hier ein direkt unter dem Epithel liegendes solides Knötchen, das zumeist aus einkernigen Rundzellen bestehend, das darüber befindliche Epithel leicht nach aussen emporwölbt. Das Epithel über dem Knötchen ist in seiner Zellanordnung ziemlich augenfällig beeinträchtigt. Die Reihe der Zellen ist ganz unregelmässig, insbesondere ist das bei der Grundschicht der Epithelzellen der Fall; zerstreut unter den Zellen liegen Pigmenttrümmer. Eine Kontinuitätstrennung aber ist nicht festzustellen. Die einzelnen Zellen des Epithels zeigen im Verhalten gegen Farbstoffe, sowie auch was den mikroskopischen Befund angeht, keine so auffallende Veränderung. Es sind auch hier einige Kapillaren zu beobachten.

Meerschweinchen No. 18. (vergl. V. Teil, 1, d, 4) In diesem Falle handelt es sich um eine klinisch als Infiltration angesehene, kleine zirkumskripte Trübung der Hornhaut. Auf der Hornhaut, der Infiltration entsprechend, sieht man einen schräg eintreffenden Einschnitt bis in das Parenchym gehen, infolgedessen der abgeschnittene Teil mit dem Hornhautgewebe halbinselförmig in Verbindung steht. An diesem Einschnitte begegnet man einer nicht so scharf begrenzten Anhäufung polynukleärer Leukozyten. Unter den Schnitten begegnet man hin und wieder ganz abgeschnittenen Teilen, die mit den gesunden einschichtigen Plattenzellanlagen umgeben inselförmig daliegen. Diese platten Epithelzellanlagen sind in die Substanz der inselförmigen Zellanhäufung hineingedrängt und in einzelne kleine Partieen geteilt. Kurz gesagt, es handelt sich in diesem Falle um eine von aussen

entstandene Wunde. Eine umschriebene Anhäufung von Rundzellen ist nicht vorhanden.

Meerschweinchen No. 7. (vergl. Fig. 15). In diesem Falle handelt es sich um eine spindelförmige Infiltration der Hornhaut. Das Epithel und die Downman'sche Membran sind zerbrochen und die Hornhautzellen mit den geringen Infiltrationszellen nach aussen hervorgesprungen. Die Infiltrationszellen bestehen hauptsächlich aus Rundzellen, zu denen sich polynukleäre Leukozyten in geringer Menge hinzugesellen. In der Umgebung dieses Herdes findet sich ebenfalls eine allerdings sehr geringfügige Rundzelleninfiltration. Dieser Fall ist ebenso wie der vorhergehende als eine Wunde aufzufassen.

Meerschweinchen No. 38 (vergl. V. Teil, 1, d, 6). Wegen des sehr kleinen Infiltrationsherdes auf der linken Hornhaut war ein guter Schnitt nicht zu erhalten. Hin und wieder fanden sich bei einigen Schnitten einige wenige zerstreute Rundzellen, doch war ein fest umschriebener Herd nicht zu beobachten.

VI. Teil.

Epikrise inbezug auf die Aetiologie der menschlichen Phlyktäne auf Grund meiner Tierversuche.

1) Ich stellte fest, dass die phlyktäne-ähnlichen Gebilde am häufigsten durch Einführung bezw. Einträufelung des Staphylococcus pyogenes aureus, seiner Gifte oder Alt-Tuberkulins in den Konjunktivalsack der tuberkulös infizierten oder tuberkulinisierten Tiere entstehen.

2) Immerhin konnte ich die Entstehung dieser Gebilde aber auch unter anderen Umständen beobachten, so bei Einträufelung des Staphylokokken-Vaccins in den Konjunktivalsack eines ganz gesunden Tieres (Kaninchen No. 21) oder bei künstlich anämisierten Kaninchen (No. 42) ohne Hinzufügung irgendwelcher äusserer Reize. Weiterhin war das der Fall bei einem Kaninchen, dem 23 Tage vor dem Versuche eine Emulsion des Zentralnervensystems eines angeblich das Lyssagift enthaltenden Kaninchens subdural injiziert worden war (No. 34), bei Einführung von einer Bouillonlösung der Staphylokokkengiftes in den Konjunktivalsack; bei diesen Tieren traten die nämlichen Gebilde wie bei den tuberkulinisierten oder tuberkulös infizierten Tieren auf.

3) Von diesen Resultaten ausgehend kann ich, im Gegensatz zu Rosenhauch und Rubert, die Tuberkulose wenigstens bei Kaninchen nicht als unentbehrliche Grundlage für das Entstehen der Phlyktäne ansehen.

4) Wir können jedoch auch nicht abstreiten, dass in der Mehrzahl der Fälle die Entstehung der Phlyktäne auf dem Grund der Tuberkulose durch Hinzukommen eines äusseren Reizes und zwar meist durch den Staphylococcus pyogenes aureus und seine Gifte zurückzufückzuführen ist.

VII. Teil.

Zusammenfassung der Ergebnisse meiner Arbeit.

1) Unter den zahlreichen Synonymen der Phlyktäne ist die Bezeichnung "Phlyktäne" vorzuziehen.

2) Seit alters herrschen die verschiedensten Ansichten über die Ursachen bezw. die Pathogenesis der Phlyktäne. Man kann diese verschiedenen Ansichten in drei Gruppen zusammenfassen, von denen die erste die Entstehung der Phlyktäme auf äussere Ursachen zurückführt, die zweite auf innere und die dritte sowohl auf äussere als auch innere Ursachen in gemeinsamer Wirkung, also einen vermittelnden Standpunkt zwischen der ersten und zweiten behauptet.

3) Von den obengenannten drei Ansichten-Gruppen wird die zur dritten Gruppe gehörige, die als Ursache einen äusseren Reiz auf dem Grunde der Tuberkulose annimmt, als die am besten bewiesene angesehen. Das häufige Vorkommen tuberkulöser Anlage oder der Tuberkulose unter den Phlyktänepatienten, weiter der vorwiegend positive Ausfall der Pirquet'schen bezw. der Moro'schen Reaktion, sowie das häufige Hervortreten von phlyktäneähnlichen Gebilden bei Vornahme der Calmetten'schen Reaktion, bezw. der Injektion von Alt-Tuberkulin verraten einen innigen Zusammenhang der Phlyktäne mit der Tuberkulose, wie er denn auch von Bruns, Rosenhauch, Weekers und Rubert tierexperimentell nachgewiesen wurde.

4) Die Tatsache des meist negativen Ausfalls der Cohnheim'schen Untersuchungsmethode und sonstiger bakteriologischer und histologischer Untersuchungsmethoden (mit Ausnahme der beiden Fälle von Müller bezw. Stargardt) liefern keinen Beweis für

die nichttuberkulöse Natur der Phlyktäne. Denn, wenn die Zahl der Tuberkelbazillen im Herde gering ist, so ist die typische lokale Veränderung eine nur unbedeutende, besteht häufig nur aus einer Anhäufung von Rundzellen ohne epitheloide Zellen bezw. Riesenzellen und käsiger Degeneration, wie das von Wolff-Eisner bereits hervorgehoben wurde.

5) Wenn die tuberkulöse Infektion eine unentbehrliche Grundbedingung für die Entstehung der Phlyktäne wäre, wie es Rosenhauch und Rubert behaupten, so wäre die Phlyktäne also ein sehr wichtiges Symptom zur Diagnose der Tuberkulose, weil die Phlyktäne bei klinisch unnachweisbaren Fällen von Tuberkulose also ein unabweisbares Anzeichen für das Vorhandensein eines latent tuberkulösen Herdes wäre, wie das von Much bereits mit Sicherheit angenommen wurde.

6) So hat der Verfasser sich daran gemacht, die Tierexperimente der genannten Autoren in ihren wichtigsten Teilen nachzuprüfen und durch neue zu ergänzen. Dabei hat er drei Fragen als leitende Merkmale aufgestellt: Welche nahen Beziehungen bestehen zwischen Phlyktäne und Tuberkulose? Kann die Phlyktäne wirklich bei Nicht-Tuberkulösen durch irgendwelchen äusseren Reiz nicht erzeugt werden? Welche Einflüsse haben die Tuberkulose einerseits und die äusseren Reize andererseits auf die Entstehung der Phlyktäne?

7) Zu meinen Versuchen zur experimentellen Erzeugung der Phlyktäne diente ein Material von 45 Kaninchen und 47 Meerschweinchen, die teils tuberkulös belastet, teils tuberkulös infiziert, teils tuberkulinisiert und teils gesund waren. Die Augen der Tiere wurden sowohl bakteriologischen und toxischen als auch physikalischen und chemischen Reizen unterworfen.

8) Aus diesen Versuchen zeigte sich, dass im allgemeinen phlyktäne-ähnliche Gebilde am häufigsten bei tuberkulösen oder tuberkulinisierten Tieren durch äussere Reize und zwar vornehmlich durch Staphylokokken oder deren Gifte hervorgerufen werden.

9) Es zeigte sich allerdings auch in einem Falle, dass dieselben Knoten, die bei den tuberkulinisierten und tuberkulösen Tieren entstanden, auch bei gesunden Tieren durch Einträufelung von Staphylokokken-Vaccin, bei künstlisch anämischen Tieren ohne jeden äusseren Reiz und bei einem Kaninchen, dem 23 Tage vor dem Versuche eine 10 %ige Emulsion des Zentralnervensystems

eines mit Tollwut infizierten Kaninchens subdural infiziert worden war und keine Reaktion gezeigt hatte, durch Einträufelung der Bouillon-Lösung des Staphylokokken-Giftes, erzeugt werden können.

10) Diese experimentell erzeugten phlyktäne-ähnlichen Gebilde unterscheiden sich von der menschlichen Phlyktäne nur dadurch, dass sie nie exulcerieren.

11) Die auf dem Limbus corneae enstandenen Gebilde drangen in keinem Falle weiter in die Hornhaut ein und hatten keinerlei Aehnlichkeit mit der Keratitis fascicularis. Gewöhnlich verschwanden diese Knoten alle innerhalb 2 Tagen bis spätestens innerhalb 2 Wochen, ohne eine Spur zu hinterlassen.

12) An der Stelle, an der einmal die Knötchen aufgetreten sind, treten sie auch später bei etwaiger Reizung wieder auf, sie treten dann auch in dem anderen Auge auf, wenn dieses mit demselben oder anderen Reizen gereizt wird.

13) Bei Meerschweinchen begegnet man der Entwickelung der Knötchen auf dem Limbus corneae verhältnismässig selten. Ich konnte sie hier nur in zwei Fällen beobachten, auf der Hornhaut sogar nur in einem Falle. Bei Kaninchen sieht man die Entwickelung der Knötchen auf dem Limbus corneae relativ häufig, auf der Hornhaut selbst habe ich sie bei Kaninchen nie gesehen.

14) Die Knoten auf dem Limbus corneae der Meerschweinchen kamen ausschliesslich durch Einträufelung von Alt-Tuberkulin zum Vorschein. Bei den Kaninchen dagegen traten sie am häufigsten durch Uebertragung von Staphylokokken oder durch Einträufelung von derem Gifte hervor.

15) Die Stelle, an der sich die Knoten am häufigsten entwickeln, ist der obere Teil des Limbus corneae entsprechend der Ansatzstelle des Musculus rectus superior. Auf dem inneren Teile des Limbus corneae sich entwickelnde Knoten habe ich nur in zwei Fällen beobachtet.

16) Während die Bindehaut tuberkulöser Kaninchen gegen die verschiedenen äusseren Reize sehr empfindlich ist, verhielt sich die Hornhaut völlig refraktär. Diese Verhältnisse sind bei Meerschweinchen völlig umgekehrt. Hier reagiert die Bindehaut gegenüber den verschiedenen Reizen nur ausnahmsweise und Hornhauttrübungen sind häufig, auch bei den nicht tuberkulösen Tieren. Ab und an trat bei den Meerschweinchen sogar eine

Trübung auf, die anscheinend durch eine äussere Verwundung verursacht, klinisch von einer echten Infitration kaum zu unterscheiden war.

17) Aus meinen Beobachtungen (Zusammenfassung 8 u. 9) ergibt sich nun im grossen und ganzen, dass wenn auch der engste Zusammenhang der Phlyktäne mit der Tuberkulose und äusseren Reizen klar erkennbar ist, man doch die Tuberkulose nicht als unentbehrliche Grundbedingung für die Phlyktäne ansehen kann.

18) Wenn eine Berechtigung besteht diese vereinzelten Beobachtungen bei Tierexperimenten auf die Phlyktäne des Menschen zu übertragen, so ist zu schliessen:

Der Zusammenhang der Phlyktäne mit der Tuberkulose ist sowohl klinisch, als auch tierexperimentell eine durchaus unabweisbare Tatsache.

Die Tuberkulose indessen ist nicht unentbehrliche Grundbedingung für die Entstehung der Phlyktäne; sie kann auch bei Nicht-Tuberkulösen vorkommen.

Am häufigsten kommt die Phlyktäne auf dem Boden der Tuberkulose, erzeugt durch irgend einen äusseren Reiz, zustande. Unter diesen Reizen ist vor allem die Rolle der Staphylokokken von eminenter Bedeutung, wie es ja schon von Rosenhauch seinerzeit hervorgehoben wurde.

19) Es ist daher zum mindestens verfrüht, wie Much das tut, die Phlyktäne als ein unabweisbares Merkmal für das Vorhandensein der Tuberkulose anzusehen.

20) Die Morbidität der Phlyktäne ist nach meiner statistischen Zusammenstellung innerhalb der weissen Rasse bei Kindern mindestens drei mal so gross, als bei Erwachsenen. Dieses Verhältnis ist bei den farbigen Rassen (Mongolen und Negern) gerade umgekehrt. Ebenso ist das Verhältnis der Morbidität der beiden Geschlechter innerhalb der weissen und farbigen Rasse gerade umgekehrt. Der Verfasser glaubt auf diesen Umstand als vom pathogenetischen Standpunkt der Phlyktäneforschung von grosser Wichtigkeit hinweisen zu müssen.

Auch an dieser Stelle möchte ich nicht verfehlen den Herren Prof. Dr. Yoshiakira Onisi, Direktor des ophthalmologischen Instituts, Prof. Dr. Keinosuke Miyairi und Prof. Dr. Seishu

Ogawa, Direktoren des hygienischen Instituts, für ihre freundliche Leitung und mir stets entgegengebrachtes Interesse, sowie Herrn Prof. Dr. Suzuki, Direktor des pädiatrischen Instituts, für die gütige Durchsicht eines Teiles meiner Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Dank schulde ich ferner auch den Herren Kollegen vom hygienischen Institut.

Erklärung der Tafeln.

Fig. 1. Kaninchen No. 4. Knoten an dem linken Limbus conjunctivae, der sich 19 Stunden nach Uebertragung der Staphylokokken entwickelte. (Vgl. V. Teil, 1, c. 1.)

Fig. 2. Kaninchen No. 17. Knoten an dem Limbus conjunctivae des linken Auges 23 Stunden nach Einträufelung des Staphylokokken-Vaccins. (Vgl. V. Teil, 1, c. 2.)

Fig. 3. Meerschweinchen No. 38. Knoten an dem Limbus conjunctivae des rechten Auges, welches am 5. Tage nach der Injektion von Alt-Tuberkulin exstirpiert wurde, nachdem sich am Tage vorher der Knoten gezeigt hatte. (Vgl. V. Teil, 1, c. 6.)

Fig. 4. Kaninchen No. 21. Lotrechter Schnitt durch den Knoten, entstanden am Limbus conjunctivae des linken Auges eines gesunden Kaninchens vier Tage nach der Einträufelung von Staphylokokken-Vaccin, Hämatoxylin-Eosin Färbung. Schwache Vergrösserung. (Vgl. V. Teil, 1, c. 2.)

Fig. 5. Kaninchen No. 17. Lotrechte Schnittfläche des in Abb. 2 dargestellten Knotens, Hämatoxylin-Eosin Färbung. Schwache Vergrösserung. (Vgl. V. Teil, 1, c. 2.)

Fig. 6. Meerschweinchen No. 38. Lotrechte Schnittfläche des in Abb. 3 dargestellten Knotens, Hämatoxylin-Eosin Färbung. Schwache Vergrösserung. (Vgl. V. Teil, 1, c. 6.)

Fig. 7. Kaninchen No. 21. Lotrechte Schnittfläche des Corneoskleralanteils des linken Auges mit einem Knoten, 60 fache Vergrösserung. (Vgl. V. Teil, 1, c. 2.)

Fig. 8. Kaninchen No. 21. Dasselbe Präparat wie in Fig. 7 bei starker Vergrösserung (400 fach).

Fig. 9. Kaninchen No. 17. Lotrechte Schnittfläche des Corneoskleralanteils des linken Auges mit einem Knoten, 60 fache Vergrösserung. (Vgl. V. Teil, 1, c. 2.)

Fig. 10. Dasselbe Präparat wie in Fig. 9 unter 400 facher Vergrösserung. Die Anhäufung der epithelioiden Zellen ist besonders deutlich.

Fig. 11. Kaninchen No. 14. Lotrechte Schnittfläche des Corneoskleralanteils des linken Auges mit einem Knoten, 60 fache Vergrösserung. (Vgl. V. Teil, 1, c. 2.)

Fig. 12. Dasselbe Präparat wie in Fig. 11 unter 400 facher Vergrösserung. Das Epithel über dem Knoten und die Anhäufung der Rundzellen ist besonders deutlich.

Fig. 13. Meerschweinchen No. 38. Lotrechte Schnittfläche des Corneoskleralanteiles des rechten Auges mit einem Knoten, 70 fache Vergrösserung. (Vgl. V. Teil, 1, c. 6.)

Fig. 14. Stärke (400 fache) Vergrösserung desselben Präparates wie in Fig. 13. Die Verwirrung in der Anordnung der Epithelzellen und die Anhäufung der Rundzellen ist besonders deutlich.

Trübung auf, die anscheinend durch eine äussere Verwundung verursacht, klinisch von einer echten Infitration kaum zu unterscheiden war.

17) Aus meinen Beobachtungen (Zusammenfassung 8 u. 9) ergibt sich nun im grossen und ganzen, dass wenn auch der engste Zusammenhang der Phlyktäne mit der Tuberkulose und äusseren Reizen klar erkennbar ist, man doch die Tuberkulose nicht als unentbehrliche Grundbedingung für die Phlyktäne ansehen kann.

18) Wenn eine Berechtigung besteht diese vereinzelten Beobachtungen bei Tierexperimenten auf die Phlyktäne des Menschen zu übertragen, so ist zu schliessen:

Der Zusammenhang der Phlyktäne mit der Tuberkulose ist sowohl klinisch, als auch tierexperimentell eine durchaus unabweisbare Tatsache.

Die Tuberkulose indessen ist nicht unentbehrliche Grundbedingung für die Entstehung der Phlyktäne; sie kann auch bei Nicht-Tuberkulösen vorkommen.

Am häufigsten kommt die Phlyktäne auf dem Boden der Tuberkulose, erzeugt durch irgend einen äusseren Reiz, zustande. Unter diesen Reizen ist vor allem die Rolle der Staphylokokken von eminenter Bedeutung, wie es ja schon von Rosenhauch seinerzeit hervorgehoben wurde.

19) Es ist daher zum mindestens verfrüht, wie Much das tut, die Phlyktäne als ein unabweisbares Merkmal für das Vorhandensein der Tuberkulose anzusehen.

20) Die Morbidität der Phlyktäne ist nach meiner statistischen Zusammenstellung innerhalb der weissen Rasse bei Kindern mindestens drei mal so gross, als bei Erwachsenen. Dieses Verhältnis ist bei den farbigen Rassen (Mongolen und Negern) gerade umgekehrt. Ebenso ist das Verhältnis der Morbidität der beiden Geschlechter innerhalb der weissen und farbigen Rasse gerade umgekehrt. Der Verfasser glaubt auf diesen Umstand als vom pathogenetischen Standpunkt der Phlyktäneforschung von grosser Wichtigkeit hinweisen zu müssen.

Auch an dieser Stelle möchte ich nicht verfehlen den Herren Prof. Dr. Yoshiakira Onisi, Direktor des ophthalmologischen Instituts, Prof. Dr. Keinosuke Miyairi und Prof. Dr. Seishu

Ogawa, Direktoren des hygienischen Instituts, für ihre freundliche Leitung und mir stets entgegengebrachtes Interesse, sowie Herrn Prof. Dr. Sukehiko Ito, Direktor des pädiatrischen Instituts, für die gütige Durchsicht eines Teiles meiner Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Dank schulde ich ferner auch den Herren Kollegen vom hygienischen Institut.

Erklärung der Tafeln.

Fig. 1. Kaninchen No. 4. Knoten an dem linken Limbus conjunctivae, der sich 19 Stunden nach Uebertragung der Staphylokokken entwickelte. (Vgl. V. Teil, 1, c, 1)

Fig. 2. Kaninchen No. 17. Knoten an dem Limbus conjunctivae des linken Auges 23 Stunden nach Einträufelung des Staphylokokken-Vaccins. (Vgl. V. Teil, 1, c, 2).

Fig. 3. Meerschweinchen No. 38. Knoten an dem Limbus conjunctivae des rechten Auges, welches am 5. Tage nach der Injektion von Alt-Tuberkulin extirpiert wurde, nachdem sich am Tage vorher der Knoten gezeigt hatte. (Vgl. V. Teil, 1, c, 6).

Fig. 4. Kaninchen No. 21. Lotrechter Schnitt durch den Knoten, entstanden am Limbus conjunctivae des linken Auges eines gesunden Kaninchens vier Tage nach der Einträufelung von Staphylokokken-Vaccin. Hämatoxylin-Eosin Färbung. Schwache Vergrösserung. (Vgl. V. Teil, 1, c. 2).

Fig. 5. Kaninchen No. 17. Lotrechte Schnittfläche des in Abb. 2 dargestellten Knotens. Hämatoxylin-Eosin Färbung. Schwache Vergrösserung. (Vgl. V. Teil, 1, c, 2).

Fig. 6. Meerschweinchen No. 38. Lotrechte Schnittfläche des in Abb. 3 dargestellten Knotens. Hämatoxylin-Eosin Färbung. Schwache Vergrösserung. (Vgl. V. Teil, 1, c, 6).

Fig. 7. Kaninchen No. 21. Lotrechte Schnittfläche des Corneoskleralanteils des linken Auges mit einem Knoten. 60 fache Vergrösserung. (Vgl. V. Teil, 1, c, 2).

Fig. 8. Kaninchen No. 21. Dasselbe Präparat wie in Fig. 7 bei starker Vergrösserung. (400 fach).

Fig. 9. Kaninchen No. 17. Lotrechte Schnittfläche des Corneoskleralanteils des linken Auges mit einem Knoten. 60 fache Vergrösserung. (Vgl. V. Teil 1, c, 2).

Fig. 10.) Dasselbe Präparat wie in Fig. 9 unter 400 facher Vergrösserung. Die Anhäufung der epitheloiden Zellen ist besonders deutlich.

Fig. 11. Kaninchen No. 14. Lotrechte Schnittfläche des Corneoskleralanteils des linken Auges mit einem Knoten. 60 fache Vergrösserung. (Vgl. V. Teil, 1, c, 2).

Fig. 12. Dasselbe Präparat wie in Fig. 11 unter 400 facher Vergrösserung. Das Epithel über dem Knoten und die Anhäufung der Rundzellen ist besonders deutlich.

Fig. 13. Meerschweinchen No. 38. Lotrechte Schnittfläche des Corneoskleralanteiles des rechten Auges mit einem Knoten. 79 fache Vergrösserung. (Vgl. V. Teil, 1, c, 6).

Fig. 14. Starke (400 fache) Vergrösserung desselben Präparates wie in Fig. 13. Die Verwirrung in der Anordnung der Epithelzellen und die Anhäufung der Rundzellen ist besonders deutlich.

Fig. 15. Meerschweinchen No. 15. Lotrechte Schnittfläche der rechten Hornhaut mit spindelförmiger Infiltration. 60 fache Vergrösserung. (Vgl. V. Teil, 1, c, 6).

Literaturverzeichnis.

1) Ager, L. C., Is phlyctenulosis a manifestation of tuberculosis? Long Island Medical Journal, June 1921. Ref. n. Ophthalmoscope, 1921, X, p. 544.

2) Allan, J., Phlyctenular eye diseases in children. Pediatrics, 1913, Vol. 25, p. 218. Ref. n. Ophth. Year Book, 1913, X, p. 116.

3) Andrade, C., de, Phlyktäne u. Oxyuren. Rev. cubanade oftalmol., 1920, II, No. 1 et 2, p. 228-232. Ref. n. Zentralbl. f. gesamte Ophth. u. ihre Grenzgebiete, 1921, IV, p. 554.

4) Arlt, F., Die Krankheiten d. Auges f. praktische Aerzte. Prag, 1851, I, p. 91.

5) Arnold, Urinuntersuchungen bei phlyktänulären Augenerkrankungen. Inaug.-Diss., Rostock, 1912. Ref. n. Bibliograph. mea, No. 63, 1910-1913, p. 209.

6) Axenfeld, Th., Was wissen wir ü. d. Entstehung d. phlykt. (sog. skroph., eskzem.) Augenentzündung? Bericht ü d. Vers. d. O. G. z. Heidelberg, 1897, p. 197.

7) Idem, Untersuchungen ü. d. Entstehung d. phlyct. (ekzem., skroful.) äusseren Auge entzündungen. Allg. med. Zentralzeitung, 1897, No. 68. Ref. n. Bibliogr. mea, No. 102, p. 12-13 et Bibliogr.

8) Idem, Weitere Erfahrungen ü. d. chron. Diprobazillenkonjunktivitis. Berl. kl. Wochenschr., 1897, XXXIV, p. 847.

9) Idem, Diskussion z. d. Vortr. v. Baas: Ueber d. Entstehung d. Phlyktäne. Bericht ü. d. Vers. d. O. G. z. Heidelberg, 1897, p. 261.

10) Idem, Die Bakteriologie in der Ahk., I. Aufl., 1907, p. 232.

11) Idem, Einige wichtige Gesichtspunkte zur Dauerheilung skrophulöser (phlyktärer, ekzematöser) Augenleiden. Münch. med. Wochschr., 1909, No. 10, p. 535.

12) Idem, Lehrbuch d Ahk, Jena, VI. Aufl., 1920, p. 349.

13) Idem, et Rupprecht, Die Pathologie d. Frühjahrkatarrhs. Kl. M. f. Ahk., 1909, XLV, Beilageheft, p. 105.

14) Augieras, de Laval, Examen microscopique des secretions conjonctivales au point de vue clinique. Rec. d'opht. 1897, XIX, p. 369; Bull. et memoir. de la soc. franc. d'opht. 1897, p. 217.

15) d'Ayreux, M, Ophthalmie phlyctenulaire et terrain tuberculeux. Annal. d'ocul., 1910, CXLIII, p. 393; Arch. d'opht., 1910, XXX, p. 380.

16) Baas, K., Ueber d. Entstehung d. Phlyktäne. Bericht ü. d. Versammlung d. O. G. z. Heidelberg, 1898, p. 257.

17) Idem, Anatomie u. Genese d. Phlyktäne u. d. Pannus. Kl. M. f. Ahk., 1898, XXXVI, p. 415.

18) Bach, L., Bakteriologische Untersuchungen über die Aetiologie der Keratitis et Conjunctivitis ekzematesa nebst Bemerkungen zur Einleitung, Aetiologie und Prognose der Hornhautgeschwüre. Arch. f. Opht. 1895, XLI, 2, p. 159.

19) Idem, Die ekzematösen Augenerkrankungen. Sammlung zwangl. Abhandlung aus dem Gebiete d. Ahk., 1899, III, 1, p. 1.

20) Idem et Neumann, R., Bakteriologische klinische und experimentelle Untersuchungen über Kerato-Conjunctivitis ekzematosa und Conjunctivitis catarrhalis (simplex). Arch. f. Ahk., 1898, XXXVII, p. 57.

21) Ball, J. M., Modern ophthalmology. 4. ed. Philadelphia et London, 1916, p. 273.

22) Bauer et Engel, Bauer's Beitrag z. Klinik d. Tuberkulose, 1909, XXIII. Ref. n. Igersheimer, Bibliogr. mea, No. 93. p. 604.

23) Bayer, H., Ueber Eruption flüchtiger Knötchen in der Conjunctiva bulbi bei Bulbustuberkulose. Kl. M. f. Ahk., 1916, LVII, d. p. 564.

24) Bednarsky, Bemerkungen über phlyktänulöse Bindehautentzündung. Lwoo. Tygodnik lek. 1911, No. 4. Ref. n. Bibliogr. mea, No. 63. 1910-1913, p. 206.

25) Beigel, Beitr. z. Aetiologie d. phlyktänulären Augenentzündung. Postep. Okul. Juli 1905. Ref. n. Bibliogr. mea No. 63, 1906-1909, p. 27 et 84.

26) Belenky-Raskin, Z., Zur Aetiologie d. phlyktänulären Augenentzündung. Zeitschr. f. Ahk., 1913, XXIX, p. 503.

27) Benoit, Conjunctivitis phlyctänularis u. adenoide Vegetation. Soc. Belge d'opht. a Bruxells, 26. Nov. 1899. Centralblatt f. prakt. Ahk., 1900, XXIV, p. 51.

28) Bertram, Die scrophulösen Augenentzündungen d. Düsseldorfer Poliklinik. Bericht ü. d. ophth. Section d. Versamml. deutsch. Naturforscher u. Aerzte in Düsseldorf, 1898, Sept. Zeitschr. f. Ahk., 1899, I, p. 104.

29) Blanc, G., Conjonctivite phlyctenulaire et pediculose. Bull. de la Soc. de pathol. exot., 1920, XIII, No. 8, p. 645. Zentralblatt f. d. gesamte Ophth. u. ihre Grenzgebiete, 1921, IV, p. 495.

30) Bonsignorio, Skrofulose et ekzeme de la cornee. La Clinique ophthalm., 1908, XIV, p. 127.

31) Blazy, Ch. Conjonctivite eczemateuse. Rec. d'opht., 1873, II, 1, p. 269.

32) Boucheron et Duclaux, Sur le microscope recueille dans les scrofulides benignes. Revue mensuelle des maladies de l'enfance IV. Ref. n. O. Bruns, Bibliogr. mea No. 36; Straub, Bibliogr. mea No. 181, p. 416.

33) Briffaz, F., Les rapports 3 cliniques entre le phthiriase de la tete et que'ques affections oculaires externes. These de Paris, 1908, p. 17.

34) Brown, Phlyctenular disease. Amer. med. Journal, 1910, June. Ref. n. Bibliogr. mea No. 63, 1910-1913, p. 209.

35) Bruns, H. D., Phlyctenular ophthalm. and its etiology. Journal of Amer. med. Assoc., 1912, LIX, p. 1002.

36) Bruns, O., Ueber experimentelle Erzeugung phlyktäneartiger Entzündungen durch abgetötete Tuberkelbazillen. Arch. f. Ophth., 1904, LVII, p. 439.

37) Bourchardt, M., Ueber Behandlung d. Ekzems. Monatshefte f. prakt Dermat., 1885, IV, No. 2, p. 41.

38) Idem, Ueber den Coccus, welcher die Ursache d. Keratitis phlyctänulosa ist. Zentralbl. f. prakt. Ahk., 1887, XI, p. 40.

39) Idem, Vortrag in d. Gesellschaft d. Charité-Aerzte in Berlin. Berl. klin. Wochenschr., 1890, No. 42, p.976.

40) Idem, Ueber d. Ekzem d. Bindehaut u. Hornhaut d. Auges. Dermatologische Zeitschrift v. Lassar, 1894, I, 4, p. 336.

41) Burkhardt, A., Ueber Häufigkeit u. Ursache menschlicher Tuberkulose auf Grund von ca. 1400 Sektionen. Zeitschr. f. Hygiene, 1906, LIII. p. 139.

42) Bywater, H. H., A note on phlyctenular disease. Ophthalmoscope, 1910, VIII, p. 414.

43) Idem, The bovine tuberculin tests in phlyctenular disease. Ophthalmoscope, 1910, VIII, p. 492.

44) Chen Hung Hsün, Bakteriologische u. klinische Untersuchungen ü. d. Keratoconjunctivitis phlyctäenulosa bei Chinesen. Kl. M. f. Ahk., 1916, LVII, p. 549.

45) Chibret, de Clermont-Ferrand, Étude expeirmentale et clinique sur la pathogenie des affection de la conjonctive au point de vue bacteriologique, 1891. Ref. n. Augiéras, Rec. d'opht., 1897, XIX, p. 377-378.

46) Cohen, C., Ueber d. Phlyktäne bei Etwachsenen. Kl. M. f. Ahk., 1909, XLVII, 1, p. 405.

47) Cohn, H., Lehrbuch d. Hygiene d. Auges, 1892. Ref. n. Guttmann, Bibliogr. mea No. 82, p. 539.

48) Colin, A., L'ophtalmie phlyctenulaire dans la region de Niec. Rev. gener. d'opht., 1910, XXIX, p. 483.

49) Colombo, L. G., Ueber d. Pathogenese d. ekzematösen Keratokonjunktivitis. Kl. M. f. Ahk., 1911, XLIX, 2, p. 164.

50) Cornet, Die Skrofulose. Nothnagel's Spezielle Pathologie u. Therapie, I. Aufl., 1900, XIV, 2, 1, p. 1.

51) Coursserant, Étude sut la chorioidite anterieur. Thèse de Paris, 1877. Ref. n. Graefe-saemisch, Handbuch d. gesamt. Ahk., II, Aufl., XI, p. 159.

52) Czerny, A., œie exsudative Diathese. Jahrbuch f. Kinderheilkunde, 1905, MXI, p. 199.

53) Idem, Zur Kenntnis d. exsudativen Diathese. Monatshefte f. Kinderheilkunde, 1905, IV, p. 1.

54) Idem, Exsudative Diathese, Skrofulose u. Tuberkulose. Jahrb. f. Kinderheilkunde, 1909, LXX, p. 529.

55) Daels, F., Zur Kenntnis d. kutanen Impfpapel bei der Tuberkulosediagnose nach v. Pirquet. Medizinische Klinik, 1908, VI, No. 2, p. 58.

56) Davis, E. et Vaugan, H., Phlyctenular (eczematous) conjunctivitis and keratitis with special reference to etiology and the value of tuberculin as a diagnostic angent: together with the report of forty cases. The Ophthalm. Rec., 1912, XXI, p. 476.

57) Derby, G. S., The increasing importance of tuberculosis as a cause of ocular disease. The newer methods of diagnosis and the treatment. Arch. of Ophthalm., 1908, XXXVII, p. 514 et 524.

58) Dohme, B., Skrofulöse Augenerkrankung u. Krieg. Deutsche med. Wochenschr., 1920, XLVI, p. 1387.

59) Donaldson, E., Remarks on phlyctenular conjunctivitis. Ophth. Review, 1901, XX, p. 91.

60) Elschnig, A., Conjunctivitis eczematosa. Deutsche med. wochenschrift, 1908, No. 35, p. 1531.

61) Elschnig, A,. Ueber Augenerkrankungen durch Autointoxikation. Kl. f. Ahk. 1905, XLIII, 2, p. 415-432.

62) Eppenstein, H., Ueber d. Reaktion d. Konjunktiva auf lokale Anwendung von Tuberkulin. Med. Klin., 1907, No. 36, p. 1070.

63) Ergebnisse d. allg. Pathologie u. pathologische Anatomie d. Auges, 1897-1899: Conj. phlyctaen., p. 125. 1900-1905: do., p. 664. 1906-1909: do., p. 83. 1910-1913: do., P. 206.

64) Escherich, Th., Der gegenwärtige Stand d. Lehre von d. Skrofulose. Deutsche med. Wochenschr., 1909, No. 38, p. 1641.

65) Idem, Was nennen wir Skrofulose? Wiener med. Wochenschr., 1909, XXII, No. 7, p. 224.

66) Idem, Sitzungsbericht d. Gesellschaft f. innere Medizin u. Kinderheilkunde in Wien, 1908, No. 10. Deutsche med. Wochenschr., 1909, No. 18, p. 791.

67) Eyre, J. W. H., Tuberculosis of the conjunctiva: its etiology, pathology and diagnosis. Lancet, 1912, I, p. 1319.

68) Fischel, C. et Kranpa, E., Ueber d. Behandlung skrofulöser Augenerkrankungen mit Partialantigen. Bemerkungen zu Köllner's u. Filbry's Arbeit. Arch. f. Ahk., XII. Aufl., Leipzig u. Wien, 1910, p. 175.

69) Fuchs, E., Conj. eczem. Lehrb. d. Ahk., XII. Aufl., Leipzig, u. Wien, 1910, p. 175.

70) Fukala, V., Ueber d. Aetiologie d. Conj. phlyct. mit Rücksicht auf ihr Vorkommen in d. Vereinigten Staaten von Nordamerika. Arch. f. Ahk., 1892, XXIV, p. 229.

71) Idem, Ueber d. Aetiologie d. Conjunctivitis phlyctaenulosa (scrophulosa) d. Kinder. Arch. f. Ahk., 1891, XAIII, p. 351.

72) Gallenga, Contributione allo studio delle cheratiiti superficiali infettiua (Clinica oculistica de la R. Universita Turino) Giorno della R. Acad. di Med. Anno, 1887, No. 3 et 4. Ref. n. Kl. M. f. Ahk. 1887, XXV, y. 323.

73) Gerhart, C, et Seifert, O., Lehrb. d. Kinderk., V. Aufl., Tübungen, 1899, I, p. 316.

74) Gifford, H., Ueber d. Vorkommen von Mikroorganismen bei Conjunctivitis eezematosa u. anderen Zustände d. Bindehaut u. Cornea. Arch. f. Ahk., 1886, XVI, p. 197.

75) Goldenberg, H., Ueber Pediculosis. Ein Beitrag zum Zusammenhang zwischen Haut- u. Augenkranheiten. Berl. klin. Wochenschr., 1887, XXIV, p. 866.

76) Goldenberg, M., Pathogenesis of ophthalmia eczematosa. Journ. of Amer. Med. Med. Assoc., 1917, LXIX, 2, p. 104.

77) Gradle, H., Observation on the etiology of scrofulous keratitis. The Ophth. Rec., 1900, IX, p. 347.

78) Idem, Staphylococcus vaccination in phlyctenular disease. The Ophth. Rec., 1909, XVIII, p. 393 et 474.

79) Greeff, R., Die pathologische Anatomie d. Auges. Berlin. 1902-1906, p. 137.

80) Griffith, J. P. C., The diseases of infants and children, Philadelphia and London, 1919, Vol. I, p. 557; Vol. II, p. 498.

81) Gruber, R., Anatomische Studien zur Hornhaut-Pathologie. Ein anatomisch untersucher Fall von Keratitis eczematosa. Arch. f. Ophth. 1898, XLVI, p. 360.

82) Guttmann, E., Die Skrofulose des Auges in ihren Beziehungen zum Geschlecht und Lebensalter. Deutsche med. Wochenschr.. 1898, No. 34, p. 535.

83) Haaften, van, Over de beteekenis der staphylococcus voor het onstaan der ophthalmia scrophulosa Inaug.-Diss., Amsterdam, 1903. Ref. n. Bibliogr. mea No. 10, p. 237; do., No. 182, p. 154.

84) Hayashi, M., Beiträge zur pathologischen Anatomie d. Phlyktäne u. phlyktäne ähnlichen Prozesse. Kl. M. f. Ahk., 1909, XLVII, 2, p. 557.

85) Hern, J., Ueber Beziehungen von adenoiden Wucherungen u. anderen Erkrankungen d. Nasopharyngealen Raumes zu Augenerkrankungen. Kl. M. f. Ahk., 1906, XLIV, 1, p. 79.

86) Hertel, Anatomische Untersuchung eines Falles von phlykt. Keratoconjunctivitis. Arch. f. Ahk., 1898, XLVI, p. 630.

87) Herz, L., Zur Aetiologie des Herpes ciliaris (Conjunctivitis lymphatica). Kl.

M. f. Ahk., 1816, XXIV, p. 418.

88) Hippel, v., Ueber Indikanurie bei Augenkranken. Arch. f. Opht. 1912, LXXXI, p. 105.

89) Hirschberg, Prof. A. v. Graefe's Vorträge ü. Ahk., Berlin, 1871, p. 39. Ref. n. Graefe-Saemisch, Handb. d. gesamt. Ahk., II. Aufl. V., 1, 1, p. 401.

90) Holt, E., Diseases of infancy and childhood. VII. Ed., New York, London, 1920, p. 867.

91) Hoor, Die Conjunctivitis lymphatica. Owoosk. 1911, 5-6. Ref. n. Bibliogr. mea No. 63, 1910-1913, p. 206.

92) Horner, Die Krankheiten d. Auges im Kindesalter. Gerhartdt's Handbuch d. Kinderkrankheiten, 1880, V, 2, p. 281 et 293. Ref. n. Graefe-Saemisch, Handb. d. gesamt. Ahk., V, 1, 1, p. 402.

93) Igersheimer, Ueber d. Beziehungen von Skrofulose, Lymphatismus, exsudative Diathese zu den phlykt. Erkr. d. Auges. Kl. M. f. Ahk., 1910, XLVIII, 2, p. 593.

94) Iwanoff, Ueber Conjunctivitis u. Keratitis phlyctaenularis. Bericht ü. d. Versamml. d. O. G. z. Heidelberg, 1869, p. 462.

95) Joseph, Klinische Beziehungen z. Pediculi capitis u. Phlyktänen. Soc. d'opht. de Paris, 3, XII, 1907. Ref. n. Kl. M. f. Ahk., 1908, XLVI, 1, p. 189.

96) Key, B. W., Phlyctenular conjunctivitis, its importance in the conservation of vision. The Ophth. Rec., 1914, XXIII, p. 271.

97) Kinsella, R.A., et Swift, H.F., The classification of hemolytic streptococci. The Jounal of experimental Medicine, 1918, XXVIII, p. 169.

98) Klienberger, C., Ophthalmoreaktion auf Tuberkulose, eine zur Zeit klinisch u. praktisch nicht brauchbare Methode (nebst Bemerkungen ü. d. Pirquet'sche Kutanreaktion.). Deutsche med. Wochenschr., 1908, No. 18, p. 777.

99) Knorr, E. A. et Maldies, H. J., Etiology of phlyctenular conjunctivitis. Maryland M. J. Balt., 1913, LVI, 90-95. Ref. n. Ophth. Year Bock, 1913, p. 116.

100) Köller et Filbry, Ueber d. Allergie auf Partialantigene u. d. Aussichten einer spezifischen Behandlung bei den ekzematösen Erkrankungen des Auges. Arch. f. Ahk., 1919, LXXXIV, p. 11.

101) Kraus et Levaditi, Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforschug. Jena, I, p. 370.

102) Krause, P., Conjunctivitis phlyctaenulosa. Inaug.-Diss., Halle, 1905.

103) Lafon, Ch., Sur la pathogenie de l'ophtalmie phlyctenulaire. Arch. d'opht., 1910, XXX, p. 444.

104) Lawrence, H.-C., On the etiologie and treatment of scrofulous ophthalmia. Med. Press & Circular, 1876, July, p. 23. Ref. n. Krause, l. c., Bibliogr.

105) Leber, A., Serodiagnostische Untersuchungen bei Syphilis u. Tuberkulose d. Auges. Arch. f. Opht., 1909, LXXIII, p. 1.

106) Leber, Th., Die Bedeutung d. Bakteriologie f. d. Augenheilkunde. VII. Internion. Ophth.-Kongress, 1888, p. 346 et 357.

107) Idem, Diskussion z. d. Vortr. v. Th. Axenfeld: Was wissen wir e.c. Bericht ü. d. Versammlung d. O. G. z. Heidelberg, 1897, p. 214.

108) Idem, Diskussion z. d. Vortr. v. K. Baas; Ueber d. Entstehung d. Phlyktäne. Bericht ü. d. Versaml. d. O. G. z. Heidelberg, 1898, p. 262.

109) Idem, Ueber d. phlyktänulare Augenentzündung. Bericht ü. d. Versaml. d. O. G. z. Heidelberg 1901, p. 66.

110) Leitner, W., Die Aetiologie d. Conj. phlyct. Szemeszet. No. 3, 1904. Ref n. Bibliogr. mea No. 63, 1900-1905, p. 665.

111) Macky, G., Note on a case of phlyctenular Keratitis and pustular episcleritis treated by staphylococcic injections. Tr. O. S. U. K., 1908, XXVIII, p. 201–211.

112) Maggi, Etiologia et patogenesis della cheratoconjuntivite pustulosa. Tesi di libera doceur. Pisa. Ref. n. Bibliogr. mea No. 63, 1910–1913, p. 159 et 208.

113) Markus, Ch., Ueber eine durch Koch-Weeks'sche Bazillen hervorgerufene Epidemie von Schwellungskatarrh. Münch. med. Wochensehr., 1901, No. 53, p. 2137.

114) Mayou, The changes produced by inflammation in the conjunc. London, 1905, p. 150. Ref. n. Bibliogr. mea No. 10, p. 237.

115) McKee, H., Six cases of phlyct. conjunctivitis associated with diplobacillar-conjunctivitis. The Ophth. Rec., 1908, XVII, p. 126.

116) Meijers, F. S., Ueber d. Vorkommen von Staphylococcus pyogenes aureus bei d. sog. skrofulösen Augenentzündungen. Inaug.-Diss., Hmsterdam, 1898.

117) Michel, J. v., Zur pathologischen Anatomie d. Bindehaut-Ekzems. Zeitschr. f. Ahk., 1900, IV, p. 102.

118) Idem, Diskussion z. d. Vortr. von Th. Leber; Ueber d. phlykt. Augenentzündung. Bericht ü. d. Versamml. d. O. G. z. Heidelberg, 1901, p. 77.

119) Idem, Lehrb. d. Hhk. II. Aufl., Wiesbaden, 1890, p. 190.

120) Michel, A., Contribution a l'étnde bacteriol. de l'ophtalmie phlyctenulaire. Ann. d'ocul., 1898, CXX, p. 257.

121) Miquet, M., Des affections phlyctenulaires de l'oeil. Ann. d'ocul., 1895, CXIV, p. 158.

122) Morax, V., conjonctivite impetigineuse. Encycl. franc. d'opht. V., p. 763.

123) Idem, Precis d'opht., II. Ed., Paris, 1913, p. 193.

124) Moro, E., Beziehungen d. Lymphatismus zur Skrophulose. Deutsche med Wochenschr., 1909, No. 18, p. 788.

125) Idem et Doganoff, A., Zur Pathogenese gewisser Integmentveränderungen bei Skrofulose. Wiener kl. Wochenschr., 1907, No. 31, p. 933.

126) Much, H., Kindertuberkulose. Leipzig, II. Aufl., 1920, p. 18.

127) Müller, L., Ueber Conjunctivitis scrophulosa. Wiener med. Presse, 1901, No. 11 et 12. Ref. n. Bibliogr. mea No. 63, 1900–1905, p. 556 et 665.

128) Nägeli, O., Ueber d. Häufigkeit, Lokalisation u. Ausheilungen d. Tuberkulose nach 500 Sektionen des Züricherischen patholog. Institnts. Virchow's Archiv f. path. Anat., 1900, CLX, y. 426.

129) Nedden, zur, Ueber Herabsetzung d. intraokularen Druckes bei äusseren Augenkrankheiten. Kl. M. f. Ahk., 1911, XLIX, 2, p. 169.

130) Nias et Paton, The Value of the opsonic index in phlyctenular conjunctivitis. The Ophth. Review, 1906, XXV, p. 27. Kl. M. f. Ahk., 1906, XXXIV, 1, p. 81.

131) Idem, The opsonin index for tubercle in phlyctenular conjunctivitis. Tr. O. S. U. K., 1906, XXVI, p. 232.

132) Idem, A contribution to the study of phlyctenular ophthalmia. Lancet, 1906, II, p. 1500.

133) Noesske, H., Zur Kenntnis d. Wirkung abgetöteter Tuberkelbazillen im menschlichen Körper. Med. Klinik, 1908, No. 16, p. 587.

134) Idem, Eosinophile Zellen u. Knochenmark insbesondere bei chirurgischen Infektionskrankheiten u. Geschwülsten. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, p. 211. Ref. n. Noesske ibid.

135) Noll, H., Zur Bekämpfung d. eczematösen Augenerkrankungen. Deutsche med. Wochenschr., 1908, No. 12, p. 508.

136) Norrie, G., Zur Aetiologie d. skrophulösen Ophthalmien. Centralbl. f. prakt. Ahk., 1895, XIX, p. 296.

137) Pacheco-Luna, R., Ueber d. wichtige Rolle d. Läuse in d. Aetiologie d. Phlyktäne. Rev. cubana de oftalmol. II, No. 1 et 2, 1920, p. 225-228. Ref. n. Zentralbl. f. d. gesamt. Opht. u. ihre Grenzgebiete, 1928, IV, p. 554.

138) Palmar de la Torre, Manifestationes oculares observadas durante la ultima epidemia de sarampion. Arch. de Oftal. Hispano-Amer., 1911, IX, p. 655. Ref. n. Bibliogr. mea No. 63, 1910-1913, p. 209.

139) Panas et Vassaux, Etude experimentale sur la tuberculose de la cornee. Arch. d'opht., 1895, V, p. 193.

140) Parsons, H., The Pathology of the eye. London, 1904, Vol. I, p. 76.

141) Patton, The tubercular factor in phlyctenular keretitis. Med. Herald, Jan., 1911. Ref. n. Nagel's Jahresbericht 1912, p. 670.

142) Peters, A., Ueber d. chron. Diplobacillen-Conjunctivitis. Kl. M. f. Ahk., 1897, XXXV, p. 181.

143) Peters, Ueber d. Wesen u. d. Behandlung d. Skrofulose. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1909, 18. Ref. n. Bibliogr. mea No. 145, p. 278.

144) Pfaundler, Vortr. in d. Münchener Gesellschaft für Kinderheilkunde. Sitzung vom 14. Juni 1907. Monatsschr. f. Kinderh., 1907, VI, No. 3, p. 163.

145) Pfaundler, Feer's Lehrb. d. Kinderh. II. Aufl., 1912, p. 181.

146) Phlyctenular conjunctivitis. The American Encyclopedia of Ophth., Vol. V, p. 3838. Phlyctenules of the cornea, ibid., Vol. V, p. 3433. Phlyctenular keratitis, ibid., Vol. IX, p. 6798. Phlyctenular conjunctivitis and phlyctenular keratitis, ibid., Vol. XII, p. 9633.

147) Pick, L., Verein für innere Medizin in Berlin. Sitzung am 20. Januar 1908. Deutsche med. Wochenschr., 1908, No. 8, p. 353.

148) Pick, W., Zur Aetiologie d. Impetigo u. d. Conjunctivitis eczematosa (phlyctaenulosa sive lymphatica). Münchener med. Wochenschr. 1912, p. 187 et 230.

149) Pirquet, v., Feer's Lehrb. d. Kinderh., Jena, VI. Aufl., 1920, p. 680.

150) Prudden, J. M., Hodenpyl, E., Studies on the action of dead bacteria in the living body. New York med. Journal, 1891. Ref. n. O. Bruns, l. c. Bibliogr.; Th. Leber, l. c., Bibliogr. mea No. 109.

151) Rabl, J., Das Kaiserin Elisabeth-Kinderhospital in Bad Hall 1895.1896, Bericht ü. d. ersten 40 Jahre seines Bestehens. Wien, 1898. Ref. n. Notnagel's Spezielle Path. I. Aufl., 1900, IV, 2, 1, Skrofulose, p. 222.

152) Rosenhauch, E., Ueber d. Verhältnis phlyktänulärer Augenentzündungen zur Tuberkulose. Arch. f. Opht., 1910, LXXVI, p. 370.

153) Rothholz, Skrofulöse Augenentzündungen. Therapeutische Monatsbl., 1905, August. Ref. n. Bibliogr. mea No. 63. 1900-1905, p. 665.

154) Rubert, J., Ueber d. Aetiologie d. phlyktänulären Augenentzündung. (Nebst experimentellem Beitrage zur Wirkung einiger Bakteriengifte auf das Auge gesunder u. kranker Tiere. Kl. M. f. Ahk., 1912, L, 2, p. 273.

155) Rübel, Die skrofulösen Erkrankungen d. Conjunctiva u. Cornea, sowie ihr Verhältnis zur sog. scrophulösen Diathese. Zentralbl. f. prakt. Ahk., 1882, VI, p. 75.

156) Ruete, C. G. T., Die Skrofelkrankh., insbesondere die skrofulöse Augenentzündung. Göttingen, 1838. Ref. n. Bibliogr. mea No. 182, p. 445.

157) Saemisch, Th., Conjunctivitis phlyctaenulosa. Graefe-Saemisch Handb. d. gesamt. Ahk., II. Aufl., V, 1, 1, p. 371.

158) Sahli, H., Wesen d. sog. lymph. Diathese. Ueber Tuberkulinbehandlung u. d. Wesen d. Tuberkulins u. seiner Wirkung, sowie ü. Tuberkuloseheilung u. Tuberkulose-Immunität. Basel, 1913, IV. Aufl., p. 169.

159) Samperi, Delle affeczioni in raporto alla vie linfatiche ed alla constituzione generale. Arch. di ottal., 1908, Fasc. 7, 8, 9, Ref. n. Bibliogr. mea No. 63, 1910-1913, p. 209.

160) Sattler, Diskussion z. d. Vortrage von Axenfeld: Was wissen etc. Bericht ü. d. Versamml. d. O. G. z. Heidelberg, 1897, p. 218.

161) Idem, Die Bedeutung d. Bakteriologie f. d. Augenheilkunde. VII. International Ophthalm.-Kongress, 1888, p. 368.

162) Schenck, E. et Seifert, G., Die diagnostische Bedeutung der Ophthalmoreaktion. Münchener med. Wochenschr., 1907, No. 46, p. 2269.

163) Schenkers, E., Leiträge zur Lehre von der menschlichen Tuberkulose. Virchow's Arch., 1893, CXXXIV, p. 145 et 247.

164) Schmidt, E., Sur les microorganismes du trachome et de quelques autres affections mycotiques de la conjonctive. Thèse de St. Petersbourg, 1887. Ref. n. O. Bruns, l. c., p. 440 et Bibliogr.

165) Schütz, A. et Videcky, R., Ueber d. Zusammenhang d. exsudativen (phlyktänulären) Augenerkrankungen u. d. Tuberkulose nebst Erfahrungen ü. d. Wert d. kutanen u. subkutanen Tuberkulindiagnostik. Wiener kl. Wochenschr., 1908, No. 37, p. 1285.

166) Idem, Ueber sog. skrofulöse Augenerkrankung. Kl. M. f. Ahk., 1909. XLVII, 2, p. 337.

167) Idem, Ueber d. Behandlung der phlyktänulären Augenerkrankungen auf Grundlage ihrer Aetiologie. Wiener klin. Wachenschr., 1909, XXII, No. 25, p. 882.

168) Idem, Zur Klärung der Aetiologie d. phlykt. Augenentzündung auf Grund von 102 neueren Beobachtungen. Wiener klin. Wochenschr., 1910, XXIII, No. 1, p. 12.

169) Schweinitz, de, Diseases of the eye. 1903. p. 247.

170) Seligmann, S. Ueble Folgen d. Calmette'schen Reaktion u. Verhütung derselben. Zeitschr. f. Ahk., 1908, XX, p. 180.

171) Schumway, E. A., Acute contageous conjunctivitis. Opht. Rec. 1902, XI, p. 164.

172) Siegrist, A., Zur Frage nach d. Wert u. d. Gefahren d. Ophthalmoreaktion. Therapeut. Monatsh., 1908, XXII, p. 175.

173) Stadtfeld, Bemerkungen ü. d. sog. Skrofulosen u. deren Beziehungen zu d. phlyktänulären Angenkrankheiten. Dän. Ugeskrift for Laeger 1907, p. 291. Ref. n. Bibliogr. mea No. 63, 1906-1909, y. 41 et 84.

174) Stargardt, K., Phlyktänen nach Ophthalmoreaktion. Bericht ü. d. Versamml. d. O. G. z. Heidelberg, 1908. p. 328.

175) Idem., Ueber d. Wirkung d. Einträufelung d. Tuberkulin in d. Bindehautsack. Zeitschr. f. Ahk., 1909, XXII, p. 1.

176) Idem, Zur Aetiologie d. phlyktänulären Augenentzündung. Kl. M. f. Ahk., 1916, LVII, p. 162.

177) Stellwag, K., Lehrb. d. prakt. Ahk., IV. Aufl., p. 71 et 469.

178) Stephenson, S., Etiology of phlyctenular eye affections. The Ophth. Rec., Versamml. 1900, IX, p. 522.

174) Stargardt, K., Phlyktänen nach Ophthalmoreaktion. Bericht ü. d. O. G. z. Heidelberg, 1908 p. 328.

175) Idem, Ueber d. Wirkung d. Einträufelung d. Tuberkulin in d. Binde-

hautsack. Zeitschr. f. Ahk., 1909, XXII, p. 1.

176) Idem, Zur Aetiologie d. phlyktänulären Augenentzündung. Kl. M. f. Ahk., 1916, LVII, p. 162.

177) Stellwag, K., Lehrb. d. prakt. Ahk., IV. Anfl., p. 71 et 469.

178) Stephenson, S, Etiology of phlyctenular eye affection. The Ophth. Rec., 1900, IX, p. 522.

179) Stevenson, S. et Samieson, J. A., A note upon phlyctenular affections of the eye. Brit. med. Journal, 1910, p. 916.

180) Sternberg, C., Experimentelle Untersuchungen ü. d. Wirkung toter Tuberkelbazillen. Centralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anatomie 1902, XIII, p. 753.

181) Straub, M.. Ueber d. Aetiologie d. sog. skrof. Entzündungen. Arch. f Ahk., 1802, XXV, p. 416.

182. Idem, Skrofulose u. schlummernde Tuberkulose in d. Augenheilkunde. Arch. f. Opht., 1905, LX, p. 145.

183) Idem, An ophthalmological contribution to the doctrine of scrophulosis. Ophthalmoscope. 1912, X, No. 11, p. 618.

184) Stülp, O., Ein Fall von hartnäckig recidivierender herpesartiger Erkrankung d. Conjunctiva u. Cornea im Zusammenhange mit Menstruationsstörungen d. Menopause. Arch. f. Opht., 1894, XL, p. 224.

185) Idem, Ist die sog. gastrointestinale Autoihtoxikation (Indikanurie) eine häufige Ursache von Augenkrankheiten? Arch. f. Opht., 1912, LXXX, p. 548–587.

186) Theobald, S., Prevalent diseases of the eye. 1907, p. 186.

187) Idem, The etiology of phlyctenular ophthalmia; is tuberculosis really important as factor in the causation of this disease as is now commonly taught? Jonrnal of Amer. med. Assoc., 1914, LXIII, p. 566–572.

188) Tivnen, R. J.. Tuberkulin as a diagnostic and therapeutic agent in the treatment of coujunctivitis eczematosa (phlyctenular conjunctivitis and keratitis). Journal of Amer. med. Assoc., 1911, LVII, p. 1886.

189) Tobias, G., Ueber eine besondere Form d. Lokalreaktion am Auge nach probatorischer Tuberkulininjektion. Kl. M. f. Ahk., 1911, XLIX, 2, p. 172.

190) Turner, H. H., Etiology of phlyctenular ophthalmia. Amer. Journ. of Opht., 1919, 11, p. 115.

191) Verderme, Tuberkulose d. Conjunctiva bulbi unter d. klinischen Bild einer "Conjunctiviis phlyctaenularis fugax." Ann. di Ottalm., 1914, XLIII, p. 286. Ref. n. Kl. M. f. Ahk., 1014, p. 437.

192) Wagenmann, Diskussion z. d. Vortr. V. Th. Axenfeld: Was wissen wir etc. Bericht ü. d. Versamml. d. O. G. z. Heidelberg, 1897, p. 221.

193) Walter, W., Phlyctenular ophthalmia and episcleritis; a study of the bearing of the newer researches on their etiology as the basis of scientific therapy. Journal of Amer. med. Assoc., 1013, LXI. p. 1144.

194) Weekers, L., L'exantheme de la conjonctivite phlyctenulaire envisage comme une toxi-tuberculide. Arch. d'opht., 1909, XXIX, p. 294.

195) Idem, Une complication oculaire grave consecutive a une ophtalmoreaction. Soc med. char. de Liege, 6 Jan. 1910. Ref. n. Bibliogr. mea No. 63, 1910–1913, p. 167 et 208.

196) Idem, Nouvelle pathogenie des phlyctenes. La clin., 1909, P, 975. Ref. n. Bibliogr. mea No. 63, 1910–1913, p. 167 et 208.

197) Idem, A new pathogenesis of ocular phlyctenules. Bulletin de l'Academie royal de Medicine de Belgibue XXIII, 9. Extract by A. A. Amer. Journal of Opht.,

XXVII, 1989, p. 77.

198) Idem, Recherches au sujet des phlyctenes oculaires. Diss. inaug., Bruxelles, 1911. Ref. n. Rubert. l. c., p. 280 et Bibliogr.

199) Weekers, M., L'anatomie pathologique des phlyctenes oculaire. Rec. d'opht., 1910, p. 353.

200) Weeks, E., A treatise on diseases of the eye. 1910, r. 244.

201) Widmark, J., Quelques études de bacteriologie ophthalmique. Nordisk oftalmologisk tidskrift 1888. Ref. n. O. Bruns l. c., Bibliogr.

202) Wiens et Günther, Untersuchungen ü. d. Ophthalmoreaktion d. Tuberkulose. Münchener Med. Wochenschr. 1907, No. 52. p. 1586.

203) Wintersteiner, Diskussion z. d. Vortr. von Th. Leber: Ueber d. phlykt. Augenentzündung. Bericht ü. d. Versamml. d. O. G. z. Heidelberg, 1901, p. 78.

204) Wittich, Miliare Tuberkeln in der Conjunctiva bulbi. Kl. M. f. Ahk., LII, p. 868.

205) Wolfl-Eisner, Diskussion z. d. Vortr. von v. Pirquet. Berl. kl. Wochenschr. 1914, 1907, No. 22, p. 700.

206) Idem, Frühdiagnose u. Tuberkuloseimmunität, V. Aufl., 1908, p. 168.

207) Zieler, K., Experimentelle Untersuchungen ü. "tuberculöse" Veränderungen an d. Haut ohne Mitwirkung von Tuberkelbazillen (toxische Tuberkulosen) u. d. Bedingungen ihres Bestehens. Münchener med. Wochenschr, 1908, No. 32, p. 1685.

208) Hunaisi, S., Experimentelle Forschungen ü. d. Entstehung d. Phlyktäne. Tyûô-Ganka-Ihô, 1921, XIII, p. 427.

209) Handa, H., Ueber d. Verbreitung d. Tuberkelbazillen innerhalb des infizierten Tierkörpers. Igaku-Tyûo-Zassi, 1920.

210) Itikawa, K., Demonstration einer Phlyktäne tuberkulösen Baues. Nippon Gankagakkai Zassi, 1921, XVI, p. 526.

211) Ito, S., Forschungen ü. d. Verbreituug d. Kindertuberkulose in Volksschulen. Zika Zassi, CXXVII. Sonderabdruck.

212) Nogawa, S., Ueber d. Entwickelung d. oberflächlichen Knötchen (atypische) bei Keratitis parenchymatosa u. ü. d. tuberkulösen Bau d. Phlyktäne. Nippon Gankagakkai Zassi, 1917, XXI, p. 1707.

213) Okaniwa, T., Statistische Studien ü. d. Phlyktäne. Nippon Gankagakkai Zassi, IX, 1905, p. 296.

214) Miyasita, S., Die Bakteriologie in der modernen Augenheilkunde. Tokyo, 1914, p. 208.

215) Siba, S., Statistische Studien ü. d. Conjunctivitis eczematosa. Ôsaka Igakukai Zassi, 1911, IX.

216) Simamura, T., Ueber d. Conjunctivitis phlyctaenulosa. Ganka Zassi, 1894, p. 350. Ref. n. Kuwahara's Kritik d. Opht. I, p. 150.

217) Suganuma, S., Ueber d. primäre Corneoskleralentuberkulose. Nippon Gankagakkai Zassi, 1920, XXIV, p. 1 et 191.

218) Idem, Allgemeine Betrachtung ü. d. tuberkulösen Erkrankungen d. Bulbus oculi. Nissin Igaku, 1910, V, p. 345.

219) Wakisaka, K., Ueber d. bakteriologische Erforschung u. statistische Betrachtung d. Conjunctivitis im Allgemeinen. Nippon Gankagakkai Zassi, 1909, XIII, p. 361.

220) Yamada, N., Ein primäres tuberkulöses Geschwür d. Bulbus oculi. Ibidem, 1908, XII, p. 541.

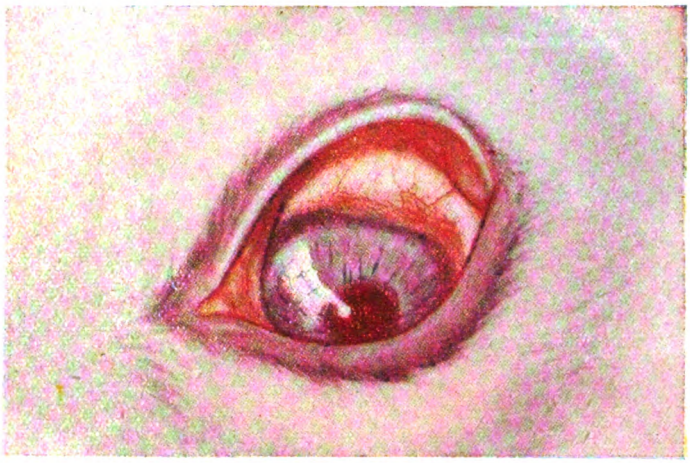


Fig. 1

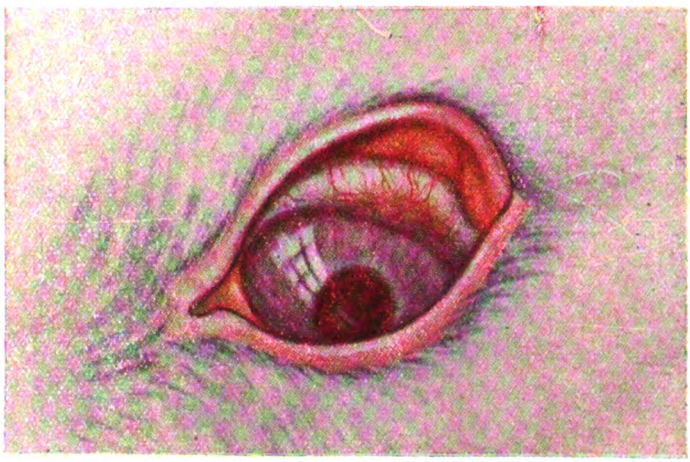


Fig. 2

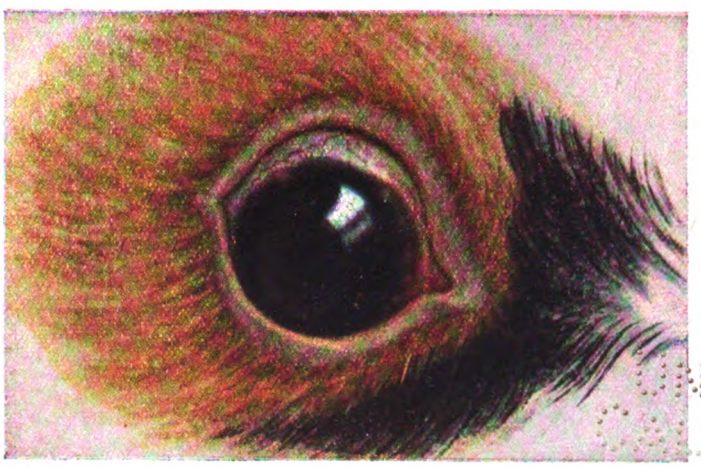


Fig. 3

UNIV. OF ILLINOIS

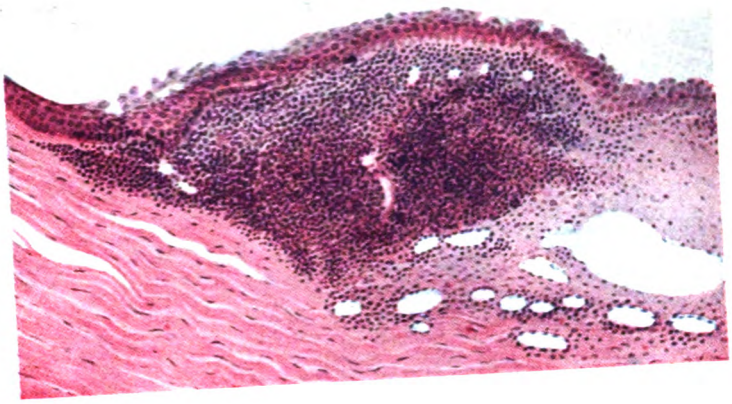


Fig. 4

Fig. 5

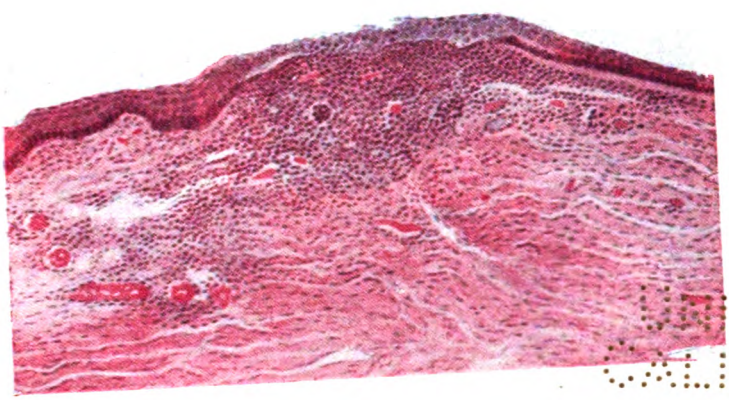
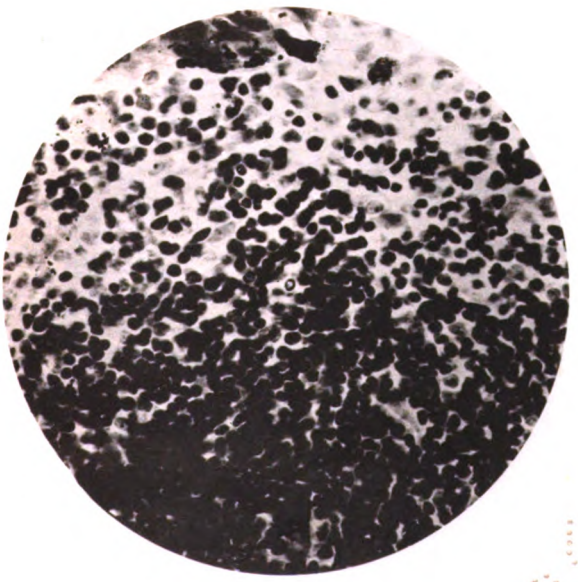


Fig. 6

UNIV. OF CALIFORNIA

Fig. 7

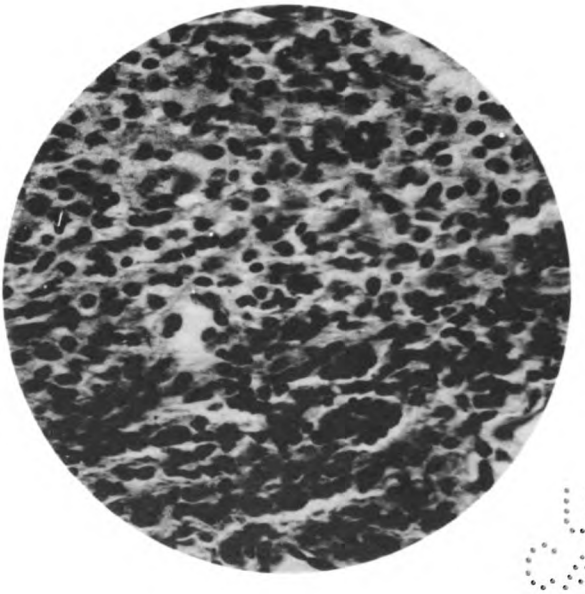
Fig. 8



UNIV. OF CALIFORNIA

Fig. 9

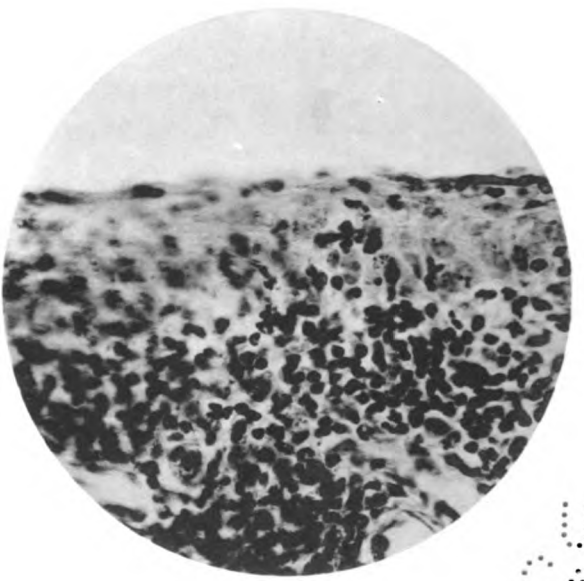
Fig. 10



UNIV. OF CALIFORNIA

Fig. 11

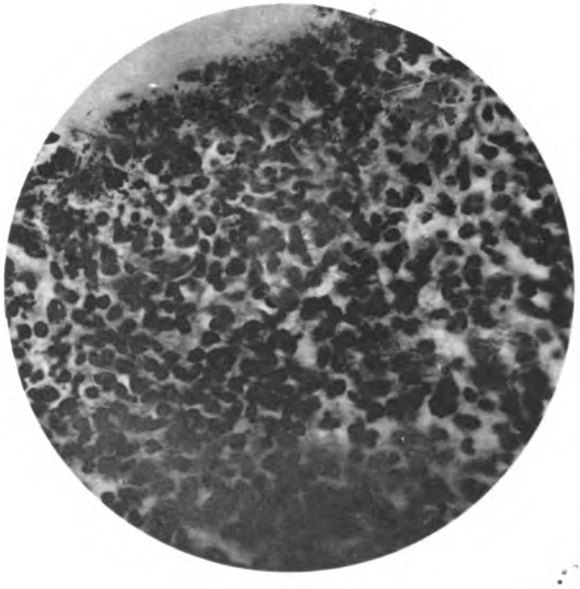
Fig. 12



UNIV. OF CALIFORNIA

Fig. 13

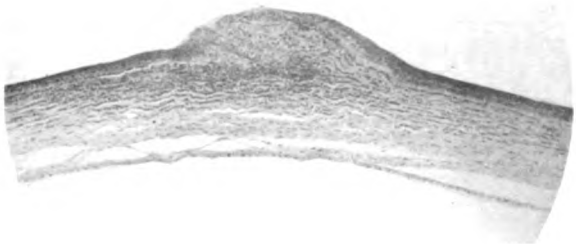
Fig. 14



UNIV. OF CALIFORNIA

Tafel XXIII.

Fig. 15



UNIV. OF
CALIFORNIA

大正十二年二月五日印刷
大正十二年二月十日發行

編纂兼發行者
九州帝國大學醫學部

印刷所
東京市京橋區西紺屋町二十七番地
株式會社秀英舍

印刷者
東京市京橋區西紺屋町二十七番地
佐久間衡治

UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY
BERKELEY

Return to desk from which borrowed.
This book is DUE on the last date stamped below.

Biology Library

AUG 16 1950

LD 21-100m-11,'49(B7146s16)476

M27437
TN3
Z45
v.17
Zeitschrift für metallkunde
CALIF HALL
NOV 16 19 Wingfield Calif Hall NOV 5 19
3-20-46 H.S. MAR 1946
MAR 13 19 WINGFIELD MAR 1 1946
611818
R97
K95
v.5-6
BIOLOGY LIBRARY G
UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY

UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY
BERKELEY

Return to desk from which borrowed.
This book is DUE on the last date stamped below.

Biology Library

AUG 16 1950

Columbia-Mad

LD 21-100m-11,'49 (B7146s16) 476

Kyushu imperial univ. 1919-22 v.5-6
Medical faculty.
Mitteilungen...
BIOLOGY LIBRARY G
OCT 21 1995 C.U-NOV 5 1995

611818

R97
K95
v.5-6
BIOLOGY LIBRARY G
UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY